

Title	High expression of two genes selected by iAFLP : A new prognostic factor of estrogen receptor- positive breast cancer
Author(s)	有竹, 賀子
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46041
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていない ため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利 用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文につい てをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名 ^{あり}有 ^{たけ}竹 ^{のり}賀 ^こ子

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 19088 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 17 年 1 月 31 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 2 項該当

学 位 論 文 名 High expression of two genes selected by iAFLP : A new prognostic factor of estrogen receptor-positive breast cancer
(iAFLP 法によって選ばれた 2 つの遺伝子の高発現はエストロゲンレセプター陽性乳癌患者の新しい予後予測因子となりうる)

論 文 審 査 委 員 (主査)

教 授 門 田 守 人

(副査)

教 授 金 倉 謙 教 授 青 笹 克 之

論 文 内 容 の 要 旨

[目的]

乳癌患者の中でもエストロゲンレセプター (ER) 陽性症例は一般的に予後がよいといわれているが、中にはホルモン療法が奏功せず予後不良となってしまう症例が少なくない。乳癌の予後因子として、従来からリンパ節転移個数や腫瘍径、組織学的悪性度 (histological grade) などが用いられているが、これらのみで予後を予測することは困難であることが多い。一方、最近、総合的遺伝子発現の研究が進み、遺伝子の発現パターンから腫瘍の持つさまざまな生物学的特徴を解析する試みが行われるようになった。そこで、本研究では、競合的遺伝子発現解析法である introduced-amplified fragment length polymorphism method (iAFLP 法) を用いてエストロゲン陽性乳癌における遺伝子発現状況を調べ、予後に関連する遺伝子発現を同定することを目的とした。

[方法ならびに成績]

1992 年 6 月から 2000 年 1 月の間に大阪大学医学部附属病院で手術された原発性乳癌患者のうちエストロゲンレセプター陽性の 35 例 (A 群) と NTT 西日本大阪病院で 1996 年 11 月から 1998 年 3 月までに手術を受けたエストロゲンレセプター陽性の原発性乳癌患者 56 例 (B 群) を対象とした。観察期間の中央値はそれぞれ 7 年と 5 年で、この期間中にそれぞれ 7 名、10 名に遠隔転移を認めた。手術標本より total RNA を抽出し、RNA を定量した。Bodymap database と Genbank database のデータをもとに primer を作製し、iAFLP 法を用いて A 群 35 症例における 7508 個の遺伝子の mRNA 発現を調べた。すなわち、3 塩基ずつ長さの異なる 6 種のアダプターを用意し、5 つをそれぞれの遺伝子の primer に結合し、ひとつはコントロールとして競合的 PCR を行って、mRNA の発現量を判定量的に測定した。発現量を Signal-to-noise 法を用いて解析したところ、NFE2L2、PTPN3、PMBP、SREBP1、TIAL1、FER の 6 遺伝子が遠隔転移をきたした症例に有意に高発現していた。次いで B 群におけるこれら 6 遺伝子の mRNA 発現を Real-Time Quantative RT-PCR 法を用いて測定し、発現量の中央値で高発現群と低発現群に分けて解析したところ、NFE2L2 と TIAL1 の 2 つの遺伝子のみが高発現群と低発現群で遠隔再発に有意差を認めた ($p=0.0212$, $p=0.0435$)。Kaplan-Meier 法による解析でも、これら 2 つの遺伝子が高発現した症例は低発現群に比べて A 群、B 群いずれにおいても有意に予後不良であった。また、これらの遺伝子発現は従来からの予後因子である腫瘍径や閉経状態、リンパ節転移、histological grade などの他の臨床病理学的因子とは統計学的に関連はなかった。また、単変量

解析において、A 群、B 群いずれにおいても上記の臨床病理学的因子は予後との関連は見られなかったが、NFE2L2 と TIAL1 の遺伝子発現は予後因子として有意であった。

[総括]

NFE2L2 と TIAL1 の発現は、エストロゲンレセプター陽性の原発性乳癌における新たな予後因子もしくはホルモン治療の効果予測因子となりうる可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

一般的にホルモンレセプター陽性の乳癌症例の予後は良好とされているが、術後補助ホルモン療法に反応しない予後不良症例も存在することもわかっている。この予後良・不良の判別が臨床上重要であるが、従来の臨床病理学的因子のみによるリスク評価には限界がある。本研究では、競合的遺伝子発現解析法である introduced-amplified fragment length polymorphism method (iAFLP 法) を用いて、エストロゲンレセプター (ER) 陽性乳癌における予後不良に関連する遺伝子発現を同定するために、ER 陽性原発性乳癌 35 症例における 7508 個の遺伝子の mRNA 発現を半定量的に測定し、Signal-to-noise 法を用いて解析した。その結果、NFE2L2、PTPN3、PMBP、SREBP1、TIAL1、FGR の 6 つの遺伝子が遠隔転移をきたした症例に有意に高発現していた。次いでこれとは別の ER 陽性原発性乳癌 56 例において、Real-Time Quantitative RT-PCR 法を用いて validation study を行ったところ、再発群では NFE2L2、PTPN3、PMBP、SREBP1、TIAL1 の発現が高くなっていた。さらにそれらの発現量の中央値で高発現群と低発現群に分けて解析したところ、NFE2L2 と TIAL1 の 2 つの遺伝子のみが高発現群と低発現群で遠隔再発に有意差を認めた。この 2 つの遺伝子の発現は他の臨床病理学的因子とは関連がなく、予後に非常に強く影響していた。これらの結果から、NFE2L2 と TIAL1 の発現は従来の予後因子とは異なるあらたな因子である可能性が示された。

本研究は、エストロゲンレセプター陽性原発性乳癌症例における新たな予後因子もしくはホルモン治療の効果予測因子を見出したものであり、今後の乳癌治療において有用な情報をもたらしたといえる。以上より、本研究は学位に値する業績と認められる。