The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Association of GSTP1 CpG islands hypermethylation and expression with prognosis or resistance to taxanes in human breast cancers
Author(s)	新井, 貴士
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48942
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

【46】

氏　　名	新　井　貴　士（あら い たか し）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２１８３６　号
学位授与年月日	平成 20 年３月 25 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学　位　論　文　名	Association of GSTP1 CpG islands hypermethylation and expression with prognosis or resistance to taxanes in human breast cancers （乳癌における GSTP1 のメチル化とタンパク発現の予後およびタキサン系薬剤に対する感受性との相関）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　野口眞三郎 （副査） 教　授　青笹　克之　　教　授　奥山　明彦

論　文　内　容　の　要　旨

〔目的〕

乳癌の予後を正確に予測することは、治療方針を決定する上で極めて重要である。現在は、年齢、腫瘍径、リンパ節転移の有無、組織学的異型度、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、HER2 増幅などが予後因子として用いられているが、その精度はあまり高くなくより正確な予後因子の開発が望まれている。Glutathione-S-transferase P1（GSTP1）は代謝関連酵素の１つであるが、前立腺癌においてはそのプロモーター領域のメチル化が予後診断に有用であるとの報告がなされており近年注目を集めている。そこで、今回我々は GSTP1 のメチル化の予後因子としての意義を乳癌を対象として検討した。また、GSTP1 のタンパク発現はさまざまな抗癌剤の耐性に関与していると報告されているが、乳癌治療において汎用されるタキサン系薬剤（ドセタキセルやパクリタキセル）の効果との相関、および、効果予測因子としての意義についての報告は未だなされていない。そこで、今回我々は、GSTP1 のメチル化およびタンパク発現と乳癌のタキサン感受性との相関についても検討した。

〔方法ならびに成績〕

⑴GSTP1 と予後

当科で手術を施行した原発性乳癌 174 例を対象として GSTP1 のメチル化およびタンパク発現を解析し、臨床病理学的因子および予後との相関を検討した。メチル化は Methylation specific PCR assay（MSP 法）で判定し、タンパク発現は免疫組織学的に判定した。その結果、24 例（14%）に GSTP1 のメチル化を認め、メチル化を有する乳癌は、有意に腫瘍径が大きく（$p<0.01$）、リンパ節転移が多かった（$p<0.05$）。また、GSTP1 がメチル化された腫瘍では有意に GSTP1 タンパクの発現が抑制されていた（$p<0.01$）。メチル化を有する乳癌の予後はメチル化のない乳癌に比して有意に予後不良であった（５年無再発生存率 60% vs. 86%、$p<0.01$）。更に、多変量解析によって、GSTP1 のメチル化は従来の予後因子とは独立した予後因子であることが判明した。一方、GSTP1 タンパクの発現は予後と有意の相関を示さなかった。

⑵GSTP1 とタキサン感受性

術前化学療法としてタキサン系薬剤（ドセタキセルあるいはパクリタキセル）の投与を受けた原発性乳癌 62 例を対象として、GSTP1 のタンパクの発現およびメチル化とタキサン系薬剤の効果との相関を検討した。GSTP1 のタンパク発現およびメチル化の解析には、タキサン投与前に針生検で採取した腫瘍組織を用いた。その結果は、GSTP1 タンパクの発現陰性群は、発現陽性群に比べ、原発巣の縮小率が有意に高かった（縮小率 73% vs. 31%、$p<0.01$）。一方、GSTP1 のメチル化と縮小率との間には有意の相関は認められなかった。

〔総括〕

本研究により、GSTP1 のメチル化は従来の予後因子とは独立した新しい乳癌の予後不良因子となり得る可能性が示唆された。GSTP1 のタンパク発現と予後とに相関が認められなかったことは、GSTP1 タンパクそのものが乳癌の予後・悪性度を直接規定している可能性が低いことを示している。最近の報告では、遺伝子のメチル化は複数の遺伝子がグループでメチル化される場合が多いとされている。従って、GSTP1 がメチル化されている乳癌ではおそらく同時に他の複数の未知の遺伝子がメチル化され、それらの遺伝子の中に乳癌の予後・悪性度を規定するものが含まれていると推測される。また、本研究により GSTP1 タンパクの発現がタキサン系薬剤の耐性予測因子となり得ることが示唆された。GSTP1 のメチル化がタキサンの効果とは相関しなかったことより、タキサン耐性には GSTP1 とともにメチル化されている未知の遺伝子ではなく GSTP1 タンパクそのものが直接関与しているものと思われる。

論文審査の結果の要旨

本研究では、原発性乳癌を対象として薬剤代謝酵素の１つである GSTP1 のプロモーター領域のメチル化およびタンパク発現と乳癌の予後およびタキサン感受性との相関が詳細に解析されている。解析の結果、①メチル化を有する乳癌は、有意に腫瘍径が大きく、リンパ節転移が多いこと、②メチル化された腫瘍では有意にタンパクの発現が抑制されていること、③メチル化を有する乳癌の予後はメチル化のない乳癌に比して有意に予後不良であり多変量解析によってもメチル化の有無が独立した予後因子であることが明らかにされた。また、タキサン（パクリタキセル、ドセタキセル）による術前化学療法施行症例を対象とした解析の結果、GSTP1 タンパクの発現陽性乳癌は陰性乳癌に比して有意にタキサンの効果が不良であること、および、GSTP1 のメチル化とタキサンの効果に有意な相関がないことが明らかにされた。

GSTP1 のメチル化が乳癌の新しい予後不良因子となり得る可能性、並びに、GSTP1 タンパクの発現がタキサン耐性の指標となり得る可能性を示唆した本研究は、今後の発展が期待され学位の授与に値すると考えられる。