Osaka University Knowledge Archive

Title	Clinicopathologic Analysis of Breast Cancers with PIK3CA Mutations in Japanese Women
Author(s)	丸山, 尚美
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49843
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【66】

氏　　名	丸　山　尚　美（まるやま なおみ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２２５９３　号
学位授与年月日	平成21年２月19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	Clinicopathologic Analysis of Breast Cancers with *PIK3CA* Mutations in Japanese Women （日本人乳癌におけるPIK3CA遺伝子変異についての臨床病理学的解析）
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　森　　正樹

論　文　内　容　の　要　旨

〔目的〕

PI3K-AKT pathwayは癌化促進を司るシグナル伝達経路である。PI3KはAKTを活性化し、その下流にシグナル伝達し、腫瘍の増殖、進展、アポトーシスの抑制を促す。近年，乳癌においてPI3KのsubunitであるP110αをコードする*PIK3CA*遺伝子に変異が報告された。そこで、当研究では乳癌における*PIK3CA*遺伝子の変異と臨床病理学的因子および予後との相関を検討した。

〔方法ならびに成績〕

(1) 1998年から2002年に大阪大学乳腺内分泌外科で手術を行った乳癌症例188例を対象に、過去に変異の報告のあった*PIK3CA*のEx1,2,4,7,9,13,18,20に対してdirect sequence法にて変異の検索を行った。その結果、188症例のうち54症例（28.6%）にsomaticなmissense変異が認められた。うち45例（84.5%）はcatalytic domainのEx9とhelical domainのEx20に集中していた。また、組織型別に検討すると、浸潤性乳管癌158例中44例（28%）、浸潤性小葉癌10例中4例（40%）、粘液癌4例中１例（25%）扁平上皮癌2例中2例、アポクリン癌2例中2例において変異が認められた。しかし、非浸潤性乳管癌12例においては、変異は認められなかった。

(2) 臨床病理学的因子との検討では，ER陽性乳癌で変異率が有意に高く（ER陽性34%vs陰性19%(p<0.05)）、PR陽性乳癌でも変異率が高い傾向が認められた（PR陽性33%vs陰性22%（p=0.09））つぎに、176例の浸潤癌において予後の検討を行ったところ、ER陽性乳癌において、変異群の予後は有意に良好であった(変異あり87%vs変異なし71%(5年健存率))。また、閉経状態や腫瘍サイズ、リンパ節転移の有無や病理学的悪性度とは相関が認められなかった。

(3) *PIK3CA*の変異群は非変異群に比べて活性が上昇していることが報告されており、下流のAKTを活性化すると考えられるが、当研究でもpAKTを免疫染色して検討したところ、*PIK3CA*の変異を有する乳癌では変異を有さない乳癌に比してpAKT陽性率が有意に高率であった。（50% vs 26%）。また、AKTの下流に存在するpS6の発現も*PIK3CA*変異群で有意に増加していた。*PIK3CA*の変異とHER2, PTEN の発現 および *p53*遺伝子の変異との相関は認められなかった。

〔総括〕

(1) 当研究では日本人乳癌において*PIK3CA*遺伝子の変異が29%（54/188）に認められ、変異の大多数はEX9とEX20に認めらることが確認できた。これらの結果は、他国の報告と一致しており、*PIK3CA*遺伝子の変異が関与する乳癌の発生には民族間の差異がないことが示唆された。また、非浸潤性乳管癌12例においては変異が認められなかったが、これはおそらくAKTが活性化することにより非浸潤癌が浸潤癌になるからではないかと考えられる。組織型で見ると、乳管癌のみならず、特殊型でも*PIK3CA*の変異が確認されたが、これより特殊型における癌の発生にも*PIK3CA*の変異が関与していることが考えられた。

(2) *PIK3CA*遺伝子の変異群は非変異群に比べて活性が上昇していることが報告されており、当研究でもpAKTを抗原抗体法で免疫染色したところ、変異群において有意にAKTのリン酸化が多く認められた。また、AKTの下流に存在するpS6の発現も変異群にて有意に増加していたことより、*PIK3CA*の変異は*PIK3CA*の活性を上昇させることが確認された。

(3) *PIK3CA*の変異とERとは正の相関が認められたが、これはおそらく*PIK3CA*の変異によりPIK/AKT/ERα経路が活性化し、pAKTがERαのSER167をリン酸化することによりERα陽性腫瘍の増殖を促すからではないかと考えられた。また、ER陽性腫瘍において変異群が非変異群よりも予後が有意に良好であった理由としてはER陽性の変異群ではその増殖がPI3K/AKT/ERα経路に依るところが大きく、抗エストロゲン剤による腫瘍増殖阻害効果が高いため、良好な予後につながるのではないかと考えられる。以上の結果より、*PIK3CA*遺伝子変異の存在は、今後予後予測因子として、また、抗エストロゲン剤の効果予測因子としても有用である可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、乳がんの発生を促進する経路の一つであると考えられているPIK-AKT経路の一部を構成する*PIK3CA*遺伝子の変異解析ならびに変異を有する乳がんの臨床病理学的特徴の解明を目指したものである。本申請者は、日本人の乳癌においても約３割に*PIK3CA*遺伝子の変異が存在することを明らかにした。また、この変異はER(estrogen receptor-α)と正の相関を示し、かつ、術後に補助ホルモン療法(タモキシフェン)を受けたER陽性乳がんにおいては変異を有する乳がんは変異を有さない乳がんよりも予後が良好であることを明らかにした。*PIK3CA*変異陽性乳がんではがんの増殖がPIK-AKT-ERの経路に強く依存しており(addiction)、抗エストロゲン剤であるタモキシフェンによる治療が奏功し易いため、変異陰性乳がんに比べて良好な予後が得られたものと推測される。

日本人乳がんにおける*PIK3CA*遺伝子の変異を解析し、その臨床病理学的特徴を明らかにした本研究は、今後の乳がんのホルモン感受性診断や予後診断への応用が期待され、学位論文に値すると判断する。