



Title	72-Gene Classifier for Predicting Prognosis of Estrogen Receptor-Positive and Node-Negative Breast Cancer Patients Using Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tumor Tissues
Author(s)	西尾, 美奈子
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/53911
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >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

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	西尾 美奈子
論文題名 Title	72-Gene Classifier for Predicting Prognosis of Estrogen Receptor-Positive and Node-Negative Breast Cancer Patients Using Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tumor Tissues (ホルマリン固定パラフィン包埋サンプルを用いたER陽性・リンパ節転移陰性乳癌患者のための予後予測モデル72-gene classifier)
論文内容の要旨(Abstract of Thesis)	
〔目的(Purpose)〕 エストロゲン受容体 (ER) 陽性乳癌は内分泌療法の良い適応であり、ER陰性乳癌に比較すると一般的に予後が良好であるとされる。しかしながらER陽性乳癌の中にも予後不良群は存在し、全体の約20%は10年以内に再発する。またER陽性乳癌は陰性乳癌に比べ化学療法による予後改善効果が相対的に低いことも知られている。ER陽性・リンパ節転移陰性乳癌患者において、化学療法が必要な症例を判別するための正確な予後予測モデルの開発は、現在最も注目を集めている研究課題の一つである。既にOncotypeDXやMammaPrintを含む多重遺伝子診断ツールが開発されており、臨床の現場で使用されている。当科でもこれまでに再発予後予測モデルである95-gene classifier (95-GC) を開発しており、ごく最近この95-GCが21-gene classifier (Oncotype DX) と同等の予後予測能を持つことを示した。95-GCは凍結 (FF) サンプルを必要とするため、臨床応用の観点からは、ルーチンで作成され取り扱いが容易なホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) サンプルにも適応できる予後予測モデルの開発が望まれる。そこで今回我々はFFPEサンプル用の予後予測モデルの開発を試みた。 〔方法(Methods)〕 2003年から2008年に当科で手術を施行した乳癌患者で、ER陽性・リンパ節転移陰性、術後内分泌療法のみ施行し、特殊型・DCISを除いた組織型であった27症例を対象とし、FFとペアのFFPEサンプルを用いてDNAマイクロアレイで発現解析を行った。品質評価基準に合格した25例のデータを続く解析に使用した。まずFFPEでも保存されるプローブの選択を行い、95-GCに使用した95プローブの中から72プローブを選択した。Public datasetsより抽出したTraining set (n=549、FFサンプル) を用いて、選出した72プローブでFFPE用の予後予測モデルの作成を試みた。 〔成績(Results)〕 予後予測モデル72-gene classifier (72-GC)を作成した。72-GCをvalidation set (n=434、FFサンプル)に適用したところ254例がlow-risk群に分類され、10年無再発生存率はlow-risk群で91%、high-risk群で74%であり、low-risk群は有意に予後良好であった ($P=3.74e-7$)。更に、72-GCの予後予測能は95-GCと同等であった。単変量解析では腫瘍サイズ・HER2・72-GCが予後予測因子として残り、これら3つの因子を用いて多変量解析を行なった結果、72-GCは腫瘍サイズ・HER2から独立した有意な予後予測因子であることが示された。72-GCを25ペアのFFとFFPEに適用するとhigh/lowのクラス分け結果は高率 (92%) に一致した。72-GCをFFPE (n=25) に適用した場合にもlow-risk群ではhigh-risk群と比べて有意に予後良好であった ($P=0.007$)。FFとFFPEペア間での遺伝子発現量の直接比較を72プローブについて行ったところ、Pearsonの相関係数は0.63と相関が認められた。FFPEでも保存されていた23037プローブを用いてunsupervised hierarchical cluster解析を行ったところ、25例中20例 (80%) が同一クラスターに並んだ。 〔総括(Conclusion)〕 72-GCは95-GCおよびOncotype DXと同等の予後予測能を有すると考えられる。72-GCは、FFPEサンプルにも応用可能であることが示唆され、実臨床において有用な予後予測診断ツールとなると期待される。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 西尾 美奈子		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	野 口 真 三 郎
	副 査 大阪大学教授	森 井 英 一
	副 査 大阪大学教授	土 岐 祐 一 郎

論文審査の結果の要旨

ER陽性・リンパ節転移陰性乳癌患者において、化学療法が必要な症例を判別するための正確な予後予測モデルの開発は現在最も注目を集めている研究課題の一つである。今回、以前に当科で開発した凍結（FF）サンプル用の再発予後予測モデル95-gene classifier (95-GC)を基盤として、ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）サンプルにも適用できる予後予測モデルの開発を試みた。ER陽性・リンパ節転移陰性、術後ホルモン療法のための乳癌患者のFFサンプルとFFPEサンプル25ペアを対象とし、DNAマイクロアレイで発現解析を行った。Public datasets (n=549、FFサンプル) を用いて72-gene classifier (72-GC)を作成し、これをvalidation set (n=434、FFサンプル)に適用した結果、low-risk群ではhigh-risk群と比べ有意に予後良好で（ $P=3.74e-7$ ）、72-GCの予後予測能は95-GCと同等であった。72-GCを25ペアのFFとFFPEサンプルに適用するとhigh/lowのクラス分け結果は高率（92%）に一致し、FFPEサンプルに適用した場合にもlow-risk群では有意に予後良好であった（ $P=0.007$ ）。今後臨床的に有用な予後予測診断ツールに発展し得る72-GCを作成した本研究は学位に値すると考える。