



Title	Association of Breast Cancer Stem Cells Identified by Aldehyde Dehydrogenase 1 Expression with Resistance to Sequential Paclitaxel and Epirubicin-Based Chemotherapy for Breast Cancers
Author(s)	多根井, 智紀
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/54141">https://hdl.handle.net/11094/54141</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#">こちら</a> 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

【102】	
氏 名	多根井 智 紀
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 3 6 7 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 22 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Association of Breast Cancer Stem Cells Identified by Aldehyde Dehydrogenase 1 Expression with Resistance to Sequential Paclitaxel and Epirubicin-Based Chemotherapy for Breast Cancers (ALDH1陽性乳癌幹細胞の免疫組織学的同定と化学療法耐性との相関についての検討)
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 〕  
癌幹細胞とは、自分自身と同じ癌細胞を複製する自己複製能と、自分と異なった癌細胞をつくりだす多分化能を有しており、高い腫瘍形成能をもっているといわれている。また、癌幹細胞は、薬剤耐性を獲得しており、癌の転移・再発の原因ではないかと考えられている。近年、乳癌幹細胞のマーカーとしてALDH1陽性およびCD44陽性/CD24陰性が有用であるとの報告がなされており、乳癌細胞株を用いたin vitroの研究にて、これらのマーカーで同定された乳癌幹細胞は化学療法耐性と相関することが示唆されている。そこで我々は、術前化学療法を施行した乳癌組織を用いて、ALDH1およびCD44 /CD24の免疫組織学的解析を行い、それらにより同定された乳癌幹細胞と化学療法の治療効果との相関を検討し、ALDH1陽性およびCD44陽性/CD24陰性乳癌幹細胞が、化学療法耐性を有するのか明らかにすることを目的とした。

〔 方 法 〕  
2003年6月から2007年4月までの間に大阪大学医学部附属病院にてAnthracyclineとTaxanを用いた術前化学療法を施行し手術を行った浸潤性乳癌患者 (n=108例) を対象とした。術前化学療法の前後に採取した乳癌組織標本を用いてALDH1

およびCD44/CD24の免疫組織学的染色を行い、それらにより同定されたALDH1陽性およびCD44陽性/CD24陰性乳癌幹細胞と病理組織学的治療効果（pCR）との相関を検討した。さらに、術前化学療法の前後におけるALDH1およびCD44/CD24の免疫染色の変化を確認した。

〔 成 績 〕  
術前化学療法を施行した乳癌108例の中、病理組織学的完全消失（pCR）は、30例（27.8%）であった。ALDH1陽性乳癌は21例（19.4%）であり、CD44陽性/CD24陰性乳癌細胞の割合は、21.6%であった。また、ALDH1陽性乳癌とCD44陽性/CD24陰性乳癌細胞の割合には、相関を認めなかった。病理組織学的治療効果率（pCR rate）については、ALDH1陽性乳癌のpCR rateはALDH陰性乳癌に比べて有意に低く（9.5% vs. 32.2%； $P = 0.037$ ）、術前化学療法に抵抗性を有することを認めた。一方、CD44陽性/CD24陰性乳癌細胞の割合とpCRについては、有意の相関を認めることはできなかった。また、不完全消失（Non-pCR）の77例を用いて、ALDH1およびCD44陽性/CD24陰性の割合について術前化学療法の前後における変化を確認したところ、ALDH1陽性乳癌細胞の割合は術前化学療法後に有意に増加していることを認めた（ $p < 0.001$ ）。また、CD44陽性/CD24陰性乳癌細胞については、変化を認めなかった。更に、乳癌108例のpCRに対する多変量解析では、ALDH1陽性については、Estrogen Receptor (ER) 陽性、Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2) 陰性、増殖能マーカーKi-67低値等とは独立した化学療法耐性の予測因子であることが判明した。

〔 総 括 〕  
本研究にて、ALDH1陽性乳癌は、術前化学療法に抵抗性を有しており、化学療法後、ALDH1陽性乳癌細胞の割合は、有意に増加していることが判明した。一方、CD44陽性/CD24陰性乳癌細胞については、化学療法との有意の相関を認めることはできなかった。更に、ALDH1陽性は、pCRに対する多変量解析にて、ER、HER2、Ki-67等とは独立した化学療法耐性の予測因子であることが確認された。これらの結果より、ALDH1陽性乳癌は化学療法耐性である癌幹細胞の特性をもっており、臨床的に有用であることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

近年、乳癌にも癌幹細胞が存在しそのマーカーとしてALDH1陽性およびCD44陽性/CD24陰性が有用であるとの報告がなされている。また、乳癌幹細胞が化学療法耐性の原因となり得ることが乳癌細胞株を用いた実験により示唆されている。本研究では、実際にヒトの乳癌においても癌幹細胞が化学療法耐性に関与しているかどうかを検討されている。

術前化学療法を施行した乳癌108例を対象とした解析の結果、(1) ALDH1陽性乳癌はALDH陰性乳癌に比して病理組織学的完全寛解率が有意に低いこと、(2) ALDH1陽性乳癌細胞の割合は術前化学療法後に有意に増加すること、更には、(3) ALDH1陽性は、Estrogen Receptor陽性、HER2陰性、Ki-67陰性とは独立した化学療法耐性の予測因子であることが明らかにされた。一方、CD44陽性/CD24陰性細胞と化学療法の耐性との間には有意の相関は認められなかった。

本研究により、ALDH1は乳癌幹細胞のマーカーとしてCD44陽性/CD24陰性よりも優れており、かつ、既存の病理学的因子（ER、HER2、Ki-67）とは独立した化学療法耐性の予測因子であることが明らかにされた。以上の研究結果はALDH1陽性の乳癌幹細胞の化学療法耐性への関与を臨床的に始めて示唆したものであり、学位の授与に値すると判断する。