

Title	Association between c-myc amplification and pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer
Author(s)	八十島, 宏行
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58950">https://hdl.handle.net/11094/58950</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">〈a href="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="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	八十島 宏 行
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 25145 号
学位授与年月日	平成24年3月22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 between <i>c-myc</i> amplification and pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer (乳癌の術前化学療法に対する <i>c-myc</i> 遺伝子増幅と病理学的完全寛解との関係)
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 土岐祐一郎

## 論文内容の要旨

## 〔 目 的 〕

*c-myc*遺伝子は8番染色体に位置しており、細胞の増殖・アポトーシス・代謝・分化などに関与している。乳癌では8~37%の割合で*c-myc*遺伝子の増幅があり発癌や増殖、浸潤に関わると考えられ、予後との相関も報告されている。一方、*c-myc*遺伝子増幅と化学療法感受性に関する研究は*in vitro*の報告は散見されるが、ヒト乳癌を対象とした研究は殆ど報告されていない。そこで我々はヒト乳癌における*c-myc*遺伝子の増幅と化学療法感受性との相関を術前化学療法の系を用いて検討した。

## 〔 方 法 〕

2004年から2009年の間に術前化学療法 (paclitaxel-FEC療法) を受けたStage II / III の乳癌症例 (100名) を対象とした。全例において術前化学療法施行前にマンモトーム生検を実施し、腫瘍組織を採取した。この生検腫瘍組織における*c-myc*遺伝子の増幅をFISH法で解析した。蛍光顕微鏡を用いて腫瘍細胞50個の*c-myc*/CEP8 signal比を検出し、平均が1.5以上を遺伝子増幅有りと判定した。化学療法に対する臨床的効果判定はMRI画像により、また、病理学的効果判定は化学療法終了後の手術標本を用いて行った。

## 〔 結 果 〕

*c-myc*遺伝子増幅は40例(40%)に認められ、estrogen receptor (ER) 陰性(P=0.004)、組織学的高異型度(P=0.043)、TOP2A (増殖マーカー) 陽性 (P=0.002) と有意に相関した。DNA microarrayによる遺伝子発現解析に基づくintrinsic subtype分類との関係では、*c-myc* /CEP8のsignal比は、Luminal A、Luminal B、および、HER2-enrichedタイプに比して、basal-likeタイプで有意に高値であった(P=0.003)。 *c-myc*遺伝子増幅を有する乳癌は、paclitaxelに対する臨床的効果(P=0.039)、および、paclitaxel-FEC療法に対する

病理学的効果が有意に良好であった(P=0.041)。また、ERによる層別解析では、上述の*c-myc*遺伝子増幅と化学療法の効果との有意の相関は、ER陽性群では認められたが(P=0.048)ER陰性群では認められなかった(P=0.973)。

病理学的効果に関する因子を検討したところ、*c-myc*遺伝子増幅は単変量解析では有意であったが(P=0.041)、多変量解析では有意ではなかった(P=0.123)。但し、ER陽性群では唯一*c-myc*遺伝子増幅のみが病理学的効果と有意に相関した(P=0.048)。また、ER陽性群では、*c-myc*遺伝子増幅を有する乳癌は有意にTOP2A陽性であった(P=0.040)。

## 〔 総 括 〕

*c-myc*遺伝子増幅を有する乳癌は、ER陰性で増殖能が高く悪性度の高い癌であり、かつ、化学療法 (paclitaxel-FEC療法) に対する感受性が高かった。特に、ER陽性乳癌において化学療法の病理学的効果と有意の相関を示した因子は*c-myc*遺伝子増幅のみであった。以上の結果は、*c-myc*遺伝子増幅が乳癌、特に、ER陽性乳癌における化学療法の効果予測因子として臨床的に有用である可能性を示唆している。

## 論文審査の結果の要旨

乳癌の8~37%では*c-myc*遺伝子の増幅が認められ発癌、増殖、浸潤に関与すると考えられている。乳癌の*c-myc*遺伝子増幅と予後に関する研究は既に多数報告されているが、*c-myc*遺伝子増幅と化学療法感受性に関する研究は*in vitro*の報告が散見されるのみで、ヒト乳癌を対象とした臨床研究は殆ど報告されていない。そこで、本申請者は、ヒト乳癌における*c-myc*遺伝子増幅と化学療法感受性との相関を術前化学療法の系を用いて検討した。その結果、*c-myc*遺伝子増幅を有する乳癌は、ER陰性で増殖能 (Ki67) が高く悪性度の高い癌であり、かつ、化学療法 (paclitaxel-FEC療法) に対する感受性が高いことを明らかにした。特に、種々の臨床病理学的因子の中でER陽性乳癌において化学療法の病理学的効果と有意の相関を示した因子は*c-myc*遺伝子増幅のみであった。

*c-myc*遺伝子増幅が、特にER陽性乳癌における化学療法の効果予測因子として有用であることを示唆した本研究は、今後の臨床的発展が期待され学位の授与に値すると判断する。