



Title	Protective effect of naturally occurring anti-HER2 autoantibodies on breast cancer
Author(s)	田淵, 由希子
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59550
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、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	田 淵 由希子
論文題名 Title	Protective effect of naturally occurring anti-HER2 autoantibodies on breast cancer (乳癌の発生及び再発に対する抗HER2自己抗体の抑制効果)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕 癌は種々の腫瘍関連抗原を発現しており、これに対する自己抗体が患者血清中に存在している。乳癌においても抗HER2自己抗体（HER2-AAb）が健康人及び乳癌患者の血清で存在しているが、臨床的にHER2-AAbが乳癌の発生や再発に対してどの様に作用しているかは不明である。HER2-AAbがHER2陽性乳癌細胞株の増殖を阻害すること、trastuzumabがHER2陽性乳癌患者の予後を著明に改善すること、さらに、別の腫瘍関連抗原であるMUC1に対する自己抗体が高値の乳癌患者は、低値と比して予後良好という報告があることから、HER2-AAbが乳癌に対して抑制的に作用する可能性が考えられる。そこで我々は、HER2-AAbと乳癌罹患リスク、及び、乳癌患者の予後との関連を検討した。	
〔方 法 (Methods)〕 ELISA法を基に高感度にHER2-AAbを定量できる測定系を樹立した。それを用い、健康人100人の血清及び、術前治療歴のない非浸潤性乳管癌（DCIS）患者100人と浸潤性乳癌患者500人の手術直前に採取された血清におけるHER2-AAbを定量した。HER2-AAb値と乳癌罹患リスクや無再発生存との関連、及び臨床病理学的因子との関連について検討した。	
〔成 績 (Results)〕 HER2-AAbの血清中濃度は、健康人（中央値:12.4 ng/mL）に比してDCIS、浸潤性乳癌のいずれの患者群においても有意に低値であった（DCISの中央値:6.48 ng/mL, $P = 7.7 \times 10^{-7}$）（浸潤性乳癌の中央値:6.38 ng/mL, $P = 1.8 \times 10^{-7}$）。HER2-AAbは、年齢、腫瘍径、リンパ節転移、ホルモン受容体（HR）、HER2、閉経状況、腫瘍型とは有意な相関を示さなかった。健康人におけるHER2-AAbの中央値を用い、健康人及び乳癌患者をHER2-AAb高値群と低値群の2群に分類したところ、HER2-AAb高値群の浸潤性乳癌の罹患リスクは低値群に比して有意に低率（オッズ比0.31）であった。また、浸潤性乳癌をHRとHER2の陽陰性の組み合わせで4群に分類すると、HR陰性/HER2陽性乳癌の罹患リスクが最も低かった（オッズ比0.12）。従って、HER2-AAb が乳癌の発生に抑制的に作用することが示唆された。HER2-AAb 20 ng/mLをcut offとして浸潤性乳癌をHER2-AAb陽性群と陰性群の2群にわけたところ、陽性群 ($N = 74$) の無再発生存は陰性群 ($N = 426$) と比較して有意に良好 ($P = 0.015$) であり、多変量解析にて無再発生存に関する独立した予後因子であった。従ってHER2-AAb が乳癌の再発に対しても抑制的に作用することが示唆された。	
〔総 括 (Conclusion)〕 本研究より、HER2-AAbが乳癌の発生や再発に対して抑制的に働くことが示唆された。今後、HER2-AAbと乳癌の発生や再発との関連を前向きに検討することで、乳癌の発生や再発におけるHER2-AAbの意義がより明らかになることが期待される。臨床的には、検診において血清HER2-AAbを測定するだけで、乳癌に罹患している者がある程度抽出することが可能になると期待される。また、HER2-AAb低値の早期乳癌患者に対し、術後にHER2-AAbを誘導するような免疫学的介入を行うことで、乳癌の再発を抑制することが可能になるかもしれない。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 田 淵 由希子	
論文審査担当者	(職) 氏 名 主 査 大阪大学教授 野 は 真 三 郎 副 査 大阪大学教授 土 岐 祐 一 郎 副 査 大阪大学教授 森 井 英 一
	論文審査の結果の要旨
	抗HER2自己抗体（HER2-AAb）は健康人と同様に乳癌患者においても存在することが報告されているが、その臨床的意義については未だ不明である。申請者は抗HER2自己抗体と乳癌罹患リスク、及び乳癌患者の予後との関係を検討した。ELISA法を基に高感度のHER2-AAbアッセイ系を樹立し、健康人100人、術前治療歴のないDCIS患者100人と浸潤性乳癌患者500人の血清を測定し、乳癌罹患リスクや無再発生存との関連、臨床病理学的因子との関連について検討した。HER2-AAbの濃度は、健康人に比してDCIS、浸潤性乳癌のいずれの患者群においても有意に低値であり、各種臨床病理学的因子とは有意な相関を示さなかった。HER2-AAb高値群の浸潤性乳癌の罹患リスクは低値群に比して有意に低率（オッズ比=0.31）であった。また、浸潤性乳癌をHRとHER2の陽陰性の組み合わせで4タイプに分類したところ、HR陰性/HER2陽性タイプの乳癌の罹患リスクが最も低かった（オッズ比=0.12）。抗HER2自己抗体値を20 ng/mLをCut off値とし、浸潤性乳癌を陽性群と陰性群の2群にわけたところ、陽性群の無再発生存は陰性群と比較して有意に良好であり、無再発生存に関する独立した予後因子であった。その結果、HER2-AAbが乳癌の発生や再発に対して抑制的な効果がある可能性を示唆した本研究は、学位の授与に値すると考えられる。