



Title	GSTP1 expression predicts poor pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in ER-negative breast cancer
Author(s)	三宅, 智博
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59726
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	三宅 智博
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 25949 号
学 位 授 与 年 月 日	平成25年3月25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	GSTP1 expression predicts poor pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in ER-negative breast cancer (ER 陰性乳癌における GSTP1 蛋白発現を用いた術前化学療法の効果予測)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 野口 眞三郎 (副査) 教 授 野々村 祝夫 教 授 森井 英一

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

現在、乳癌に対して広く術前化学療法(neoadjuvant chemotherapy: NAC)が行われており、病理学的完全奏功(pathological complete response: pCR)に至った乳癌はpCRに至らなかった乳癌よりも、良好な予後を呈することが知られている。しかしながら、その効果予測因子として未だ十分なものは確立されているとは言えない。Glutathione S-transferase P1 (GSTP1)は乳腺に豊富に存在する第2相の代謝酵素であり、薬物・異物にGlutathioneを結合させることでそれらを解毒する。さらに、GSTP1はJNKによるc-Junのリン酸化を直接阻害することで、抗癌剤によるMAPK pathwayを介した細胞死を抑制する。一方、乳癌細胞におけるGSTP1の蛋白発現は、DNAプロモータ領域のメチル化によって抑制されることが報告されている。そこで今回我々は、乳癌組織におけるGSTP1の発現とNACに対する感受性との相関について検討した。また、乳癌は遺伝子発現に基づき生物学的特徴の異なる5つのサブタイプ(Luminal A, Luminal B, HER2-enriched, Basal-like, Normal breast-like)に分類される。GSTP1発現及びメチル化と乳癌サブタイプとの関連性に関しても検討を行った。

〔方法〕

2004年から2010年に大阪大学乳腺・内分泌外科でNAC(paclitaxel followed by 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide: P-FEC)を行った、StageⅡ-Ⅲ乳癌123例を対象とした。NAC前に採取されたマンモトーム針生検検体を用いて、蛋白発現は免疫染色法で、DNAメチル化はパイサルファイト法を用いたReal-time PCRアッセイで、サブタイプ分類はDNAマイクロアレイの結果に基づいてそれぞれ解析した。P-FECに対する臨床学的及び病理学的感受性は、NACの前後にMRIで腫瘍径を計測することで得られた腫瘍縮小率及び、手術摘出標本の病理組織学的検討それぞれを用いて評価した。

〔成績〕

P-FECに対する臨床学的感受性に関して、GSTP1陰性乳癌はEstrogen receptor (ER)発現の有無に関わらず、GSTP1陽性乳癌よりも高い感受性を認めた(ER陽性乳癌: $P = 0.037$, ER陰性乳

癌: $P = 0.045$)。一方、P-FECに対する病理学的感受性に関して、ER陰性乳癌においてはGSTP1陰性乳癌(80.0%)がGSTP1陽性乳癌(30.6%)よりも高いpCR率を示した($P = 0.009$)が、ER陽性乳癌においてはGSTP1発現とpCR率との間に統計学的有意な相関を示さなかった($P = 0.267$)。多変量解析の結果、GSTP1発現はER陰性乳癌において独立したpCR予測因子であることが示された($P = 0.013$)。さらに、Basal-like以外の乳癌(Luminal A, Luminal B, HER2-enriched)はBasal-like乳癌と比較し、より高度なGSTP1メチル化によって(Luminal A: $P = 0.076$, Luminal B: $P < 0.001$, HER2-enriched: $P < 0.001$)、より強くGSTP1発現が抑制されていた(Luminal A: $P = 0.002$, Luminal B: $P < 0.001$, HER2-enriched: $P = 0.009$)。

〔総 括〕

GSTP1発現は、ER発現に関わらず臨床学的効果の予測因子であり、かつER陰性乳癌においてpCRの独立した予測因子であることが示された。さらに、GSTP1メチル化はLuminal A, Luminal B及びHER2-enriched乳癌の発生に関わる可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本申請者は、乳癌術前化学療法(paclitaxel-FEC療法)の系を用いてGSTP1発現と化学療法感受性との相関、および、GSTP1メチル化と乳癌サブタイプとの関連について検討した。その結果、GSTP1タンパクの発現がGSTP1 promoterのメチル化によって抑制されること、および、ER陰性乳癌においてGSTP1発現が化学療法耐性の指標となることを明らかにした。また、Basal-likeタイプ乳癌に比して、Luminal Aタイプ/Luminal Bタイプ/HER2-enrichedタイプ乳癌ではGSTP1 promoterのメチル化がより高度に認められ、本メチル化がBasal-likeタイプ以外の乳癌の発生に関与していることが示唆された。術前化学療法の効果予測因子として増殖関連因子の報告は多いが、薬剤代謝関連因子であるGSTP1がER陰性乳癌の化学療法耐性の指標となり得ることを示した本研究は、今後の臨床応用が期待され学位に値するものと考える。