



Title	14-3-3 $\sigma$ expression is associated with poor pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in human breast cancers
Author(s)	中村, 幸子
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/59776">https://hdl.handle.net/11094/59776</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=" <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>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	なかむらゆきこ
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 25945 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	14-3-3 σ expression is associated with poor pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in human breast cancers (14-3-3 σ の発現は乳癌術前化学療法における病理学的完全奏効率の低下に関与する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 野口 眞三郎
	(副査) 教 授 土岐 祐一郎 教 授 森井 英一

## 論文内容の要旨

## 〔目的(Purpose)〕

今日、乳癌における抗癌剤治療は重要な役割を担っている。しかしながら、臨床的に有効な効果予測因子は確立されていない。14-3-3 σ 遺伝子はDNA損傷に伴い p53 から誘導される癌抑制遺伝子である。14-3-3 σ は Cell cycle に G2Arrest を起こすことで DNA 修復に寄与する。幾つかの Cell line 研究で 14-3-3 σ 発現下の乳癌細胞株は化学療法により DNA 損傷を受けても修復され化学療法耐性を引き起こすとした報告を認める。本研究では初めて、ヒト乳癌組織における 14-3-3 σ 発現と化学療法感受性との相関を解析し、化学療法の効果予測因子としての意義を検討した。

## 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

対象は2004年から2008年の当院乳腺内分泌外科にて術前化学療法(paclitaxel q1w×12→FEC75 q3w×4)を受けた Stage II - III の乳癌原発患者123症例。術前化学療法施行前にマンモトーム生検を行い採取した乳癌組織を用いて、14-3-3 σ の免疫染色を行い発現の検討を行った。また p53 発現(免疫染色)、p53 mutation status (genomic sequencing)、Intrinsic subtype (gene expression profiling) を含む様々な臨床病理学的因子、そして術前化学療法における病理学的奏効率(以下 pCR)との相関を解析した。

全症例中、14-3-3 σ 免疫染色の発現を認めたのは38症例(31%)であった。14-3-3 σ 免疫染色と相関を認めた臨床病理学的因子は閉経有無( $P=0.002$ )のみであった。14-3-3 σ 免疫染色は p53 免疫染色発現、TP53 mutation 有無と相関を認めなかった。またマイクロアレイにより解析した Intrinsic subtype との相関も認めなかった。術前化学療法効果予測因子を検討した単変量解析の結果、閉経前、ER陰性、PgR陰性、Ki67 増殖あり、14-3-3 σ 陰性で有意に pCR が高く、多変量解析から最終的には ER 陰性( $P=0.021$ ) と 14-3-3 σ 陰性( $P=0.015$ ) に有意差を認め、独立した化学療法の効果予測因子と示された。さらに 14-3-3 σ 発現と TP53 mutation status の 2 項目で pCR 率を検討した結果、14-3-3 σ 陰性 / TP53 mutant type で最も pCR 率が高く(45.5%)、14-3-3 σ 陽性 / TP53 wild-type で最も pCR 率が低い(0%)ことが示された。

## 〔総括(Conclusion)〕

ヒト乳癌においても 14-3-3 σ 発現は化学療法耐性に関与しており、臨床的に有用な乳癌の化学療法効果予測因子となる可能性が示唆された。さらに 14-3-3 σ 発現と TP53 変異の 2 項目による検討方法がより有用であることが示された。

## 論文審査の結果の要旨

臨床的に有用な乳癌に対する化学療法の効果予測法は未だ確立されていない。個別化治療を実現する上で化学療法の効果予測法の確立は極めて重要で急を要する課題である。そこで、本申請者は、細胞周期調節因子の一つである14-3-3 $\sigma$ に着目し、その乳癌化学療法効果予測因子としての意義を検討した。術前化学療法を施行した乳癌患者123例を対象とし、化学療法前に乳癌組織生検を行いその検体を用いて14-3-3 $\sigma$ とp53の発現（免疫染色）とTP53変異を解析し化学療法の効果（病理学的完全覚解）との相関を詳細に検討した。その結果、14-3-3 $\sigma$ の発現が38例に認められ、その発現は、p53発現・TP53変異と相関しないことを示した。また、術前化学療法の効果予測因子を多変量解析で検討すると14-3-3 $\sigma$ は独立した化学療法の効果予測因子であること、14-3-3 $\sigma$ 発現とTP53変異を組み合わせると化学療法の効果予測精度が更に向かることを明らかとした。

14-3-3 $\sigma$ 発現が（特に、TP53変異との組み合わせによって）乳癌の化学療法効果予測因子となり得る可能性を示唆した本研究は、今後の臨床的発展が期待でき、学位に値するものと認める。