



Title	Clinicopathological analysis of homologous recombination-deficient breast cancers with special reference to response to neoadjuvant paclitaxel followed by FEC
Author(s)	今西, 清一
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72540
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

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 今西 清一		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 野口 眞三郎
	副 査	大阪大学教授 小井 英一
	副 査	大阪大学教授 木村 正

論文審査の結果の要旨

本申請者は、散発性乳癌患者を対象とし術前化学療法施行前に採取した腫瘍検体を用いてHRD score (SNP array) の算出、及び、遺伝子発現解析 (DNA microarray) を行った。その結果、散発性乳癌の約1/3は、HRD scoreが高値を示し、HRD scoreが高値の癌は有意に組織学的異型度が高く、プロゲステロン受容体が陰性で、Ki67 indexが高く、BRCA1 promoterのメチル化が高率であること (つまり、生物学的悪性度が高いこと)、また、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)は、他のサブタイプと比較し有意にHRD scoreが高値であり、TNBCに限定するとHRD score高値の乳癌は有意に化学療法 (アンストラサイクリン/タキサン) 耐性であることを示した。HRD scoreが高値の散発性乳癌の種々の臨床病学的特徴を明らかにした本研究は、今後臨床応用の可能性もあり学位授与に値するものと認める。

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	今西 清一
論文題名 Title	Clinicopathological analysis of homologous recombination-deficient breast cancers with special reference to response to neoadjuvant paclitaxel followed by FEC(相同組換え機能不全乳癌の臨床病理学的検討,特にトリプルネガティブ乳癌のPaclitaxel followed by FECに対する感受性)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 Homologous Recombination Deficiency (HRD) scoreは、DNA二本鎖切断修復機能を評価する指標であり、遺伝性乳癌 (BRCA1/2変異) では高値 (機能不全) を示し白金製剤やPARP阻害剤に対する感受性が高くなることが知られている。HRDは、BRCA1/2変異のみならず相同組換えに関与する他の分子の機能障害によっても誘導されるので散発性乳癌の一部でも高値を示すことが報告されている。本研究の目的は、HRD scoreが高値を示す散発性乳癌の臨床病理学的特徴、及び、乳癌で最も汎用されている化学療法 (paclitaxel→5-FU/Epirubicin/ Cyclophosphamide (P-FEC) 療法) に対する感受性を明らかにすることである。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 散発性乳癌患者 (141名) を対象とし術前化学療法 (P-FEC療法) 施行前に採取した腫瘍検体を用いてHRD score (Oncoscan CNV kit®) の算出、及び、網羅的遺伝子発現解析 (Affymetrix microarray U133) を実施した。HRD scoreが高値の癌は、低値の癌に比して有意に組織学的異型度が高く ($P = 0.001$)、プロゲステロン受容体が陰性で ($P = 0.0018$)、Ki67 indexが高く ($P = 0.032$)、BRCA1 promoterのメチル化が高率であった ($P = 3.6e-07$)。またトリプルネガティブ乳癌 (hormone receptor (HR)-/HER2-) ($n=29$) は、他のサブタイプ (HR+/HER2- ($n=76$)、HR+/HER2+ ($n=13$)、HR-/HER2+ ($n=17$)) と比較し、有意にHRD scoreが高値であった ($P=0.006$)。全乳癌を対象とした場合、HRD scoreと化学療法感受性に有意な相関はなかったが、TNBCに限定すると、HRD score高値の乳癌は有意に ($P=0.001$) 化学療法耐性であった。更に、TNBCの5つのsubtypeの中では、LAR (luminal androgen receptor) サブタイプはすべてHRD scoreが低値であったのに対して他の5つのサブタイプにおいてはすべて半数以上がHRD score高値を示した。 〔総括(Conclusion)〕 散発性乳癌の約1/3は、HRD scoreが高値を示し相同組換え機能不全状態であること、そして、HRD score高値の乳癌は、生物学的悪性度が高いことが明らかとなった。また、TNBCの中でHRD scoreが高値の乳癌は、P-FEC療法に対する感受性が低く、これらの乳癌に対しては白金製剤やPARP阻害薬が適応となる可能性が示唆された。	