



Title	エストロゲン受容体陽性乳癌の生物学的特性と予後に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	石田, 直子
Description	配架番号 : 2359
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12980号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70257
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Naoko_Ishida_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 石田 直子

学 位 論 文 題 名

エストロゲン受容体陽性乳癌の生物学的特性と予後に関する研究
(Analysis of biological characteristics and prognosis in estrogen
receptor-positive breast cancer)

【背景と目的】

Estrogen receptor (ER)陽性乳癌は早期乳癌の8割を占めるタイプであり、その再発は臨床における大きな問題である。内分泌療法を含む現在の標準治療が奏効しない症例群を特定するための、臨床で利用可能なバイオマーカーの同定が求められている。

Androgen receptor (AR)、vitamin D receptor (VDR)はER同様、核内受容体であるが、これまで乳癌組織での高発現が良好な予後に関与すると報告されている。Santagataらは早期乳癌症例においてこの3つのホルモン受容体の発現状況と予後との関連を検討し、全ての受容体が発現する症例は最も予後が良く、全ての受容体が発現しない症例は最も予後不良であり、複数のホルモン受容体が発現した乳癌は予後良好であると報告している。

また、基礎研究において phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/ protein kinase B (AKT)/ mammalian target of rapamycin (mTOR)経路が内分泌療法抵抗性に関与することが示されている。PI3K p110 α をコードする *PIK3CA* 遺伝子の体細胞変異は特にER陽性早期乳癌で高頻度に認められ、ER陽性乳癌の主要なドライバー遺伝子であると考えられている。近年、PI3K/AKT/mTOR経路の阻害薬が多数開発中であり、mTOR阻害薬（エベロリムス）はER陽性転移乳癌において臨床で用いられている。*PIK3CA* 遺伝子変異はER陽性乳癌の予後予測因子、PI3K/AKT/mTOR経路阻害薬の効果予測因子として期待され、これまで多くの研究がなされているが、その臨床的な意義は未だ明確となっていない。

本研究ではER陽性乳癌組織におけるAR、VDRの発現、*PIK3CA* 遺伝子変異に加えてPI3K下流のシグナル伝達因子の活性化およびERとのクロストークが、ER陽性乳癌の生物学的特性と予後に関与しているかを検討した。

【対象と方法】

2008年～2011年に手術を行ったStage I-III、ER陽性HER2陰性、浸潤性乳管癌214（閉経前62、閉経後152）例を対象とした。手術検体ホルマリン固定・パラフィン包埋乳癌組織（FFPE）から4 μ mの薄切切片を作製し、ER、progesterone receptor (PgR)、Ki67、AR、VDR蛋白発現、およびAKT Ser473 のリン酸化（pAKT）、ER α Ser167 のリン酸化（pER）を免疫組織化学法により検討した。ER、PgR、AR、VDR、pERは核染色細胞率（0-100%）を評価した。pAKTは細胞質の染色強度（0-3）と染色細胞率（0-100）の積をHisto-scoreに準じて評価した。Ki67はhot spotの陽性細胞率を計測した（labeling index）。*PIK3CA* 遺伝子変異はFFPE 10 μ m切片4-8枚からDNAを抽出した後、アレル特異的リアルタイムPCR法でエクソン1、4、7、9、20におけ

る 17 か所の変異を検討した。乳癌組織におけるこれらの蛋白発現、リン酸化、*PIK3CA* 遺伝子変異と臨床病理学的因子および Disease-free survival (DFS) との相関を解析した。

【結果】

ホルモン受容体 (ER、AR、VDR) 陽性の閾値を 1% とし発現する受容体数と DFS の相関を検討したが、閉経前症例・閉経後症例ともにホルモン受容体陽性数と DFS に相関は認めなかった。

PIK3CA 遺伝子変異が認められた症例は閉経前 29 例 (46.8%)、閉経後 71 例 (46.7%) であった。閉経後症例において *PIK3CA* 遺伝子変異症例は変異を有しない症例と比較し有意に DFS が長かった ($P = 0.007$)。閉経前症例では *PIK3CA* 遺伝子変異の有無は DFS に影響しなかった。pAKT の閾値を 170、pER の閾値は 15% とし、pAKT、pER のレベルと DFS の相関を検討した。閉経後症例において high pAKT 群は有意に DFS が短かく ($P = 0.016$)、high pER 群は有意に DFS が長かった ($P = 0.0016$)。一方、閉経前症例では pAKT、pER とともに DFS に影響しなかった。最終的に *PIK3CA* 遺伝子変異の有無、AKT Ser473 および ER α Ser167 のリン酸化状態によって、ER 陽性 HER2 陰性閉経後乳癌を予後の異なる 7 つのタイプに分類した。*PIK3CA* 遺伝子変異を有しない症例 4 タイプの中では low pAKT/high pER 群が最も予後良好、high pAKT/low pER 群が最も予後不良であった。*PIK3CA* 遺伝子変異症例 3 タイプの中では low pAKT/low pER 群のみ再発していた。

【考察】

本研究では、まず ER、AR、VDR の 3 つのホルモン受容体の発現状況により ER 陽性 HER2 陰性早期乳癌を分類することを試みた。さらに、*PIK3CA* 遺伝子変異とその下流シグナル伝達因子に注目した。本研究では、ER 陽性 HER2 陰性早期乳癌において *PIK3CA* 遺伝子変異は閉経状況に関わらず約 5 割の症例に認められることが確認された。閉経後乳癌において *PIK3CA* 遺伝子変異症例は有意に DFS が長かった。さらに、閉経後乳癌の中でも AKT Ser473 および ER α Ser167 のリン酸化状態によって *PIK3CA* 遺伝子変異が予後に及ぼす影響が異なることを示した。閉経前症例については症例数が少なく DFS についての十分な検討はできなかった。我々はこれまで、ER α Ser167 高リン酸化症例は内分泌高感受性で予後良好であると報告している。本研究結果より、*PIK3CA* 遺伝子変異および ER α Ser167 のリン酸化は、閉経後の ER 陽性早期乳癌において内分泌高感受性の指標であると考えられる。すなわち、*PIK3CA* 遺伝子変異は閉経後 ER 陽性早期乳癌の主要なドライバー遺伝子であり、エストロゲン依存性や内分泌感受性を増強していると推測された。今後は、本研究で特定された現在の標準治療が奏効しない症例群に網羅的がん遺伝子変異解析を行い、遺伝子変異の特徴を明らかにし、適切な補助薬物療法の開発につなげたいと考えている。

【結論】

ER 陽性 HER2 陰性早期乳癌において *PIK3CA* 遺伝子変異の意義は閉経前/後で異なる。さらに閉経後乳癌においては、*PIK3CA* 遺伝子変異に加えて下流のシグナル伝達因子である AKT Ser473 および ER α Ser167 のリン酸化の状態が、生物学的特性と予後に重要であると考えられた。