



HOKKAIDO UNIVERSITY

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_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 石田直子

主査	教授	野口 昌幸
審査担当者 副査	教授	近藤 亨
副査	教授	佐邊 壽孝
副査	教授	小林 弘一

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)

本学位論文は ER 陽性 HER2 陰性、浸潤性乳管癌組織を用い、*PIK3CA* 体細胞変異、PI3K 下流のシグナル伝達因子である AKT のリン酸化、ER α のリン酸化を特に閉経前後に分けて解析した。*PIK3CA* の変異、AKTSer473 リン酸化、ER α Ser167 リン酸化は閉経前乳癌では予後などの経緯と相関を認めないが、閉経後乳癌では予後との相関性が認められ、特に *PIK3CA* 遺伝子変異は予後良好因子であるという ER+HER2-進行再発乳癌に関する新しい知見を得た。

これらの一連の解析に対して以下の質疑と回答（カッコ内）があった。
近藤亨教授より以下の質疑と回答があった。

1. 人の閉経の乳がんを 3 段階に分類して解析した方法の近峡は何か（核の陽性率は 1 %程度であり、これら核や細胞質ごとの陽性率に分類してその頻度を観察し判定することを心がけた）
2. ER 陽性単独の予後はどのようなものであったか？（ER 単独陽性の乳がんの予後自体にはばらつきがあり、他の指標とともに解析をする必要があった）
3. Estrogen 受容体、MAP キナーゼ経路で活性化によりリン酸化部位が異なる結果であったが、実験的に EGF や IGF などの異なる刺激で ER のリン酸化部位は同じであるか異なるのか？また ER 118 あるいは 167 などのリン酸化部位により悪性度が異なるか？（リン酸化を抑制するか否かを実験的には試してはいないが、文献の報告では野生型などの MAPK によるリン酸化と発現により悪性度が異なる可能尾性も示唆されるという報告がある。私たちの実験では Ser 167 のリン酸化だけを指標に解析をしているので、他のリン酸化を指標に解析する必要性がある可能性はある。）
4. Helical domain に変異が集積しているが、この理由や臨床成績との相関はあるのか？（その可能性は考えられる）

佐邊壽孝 教授より以下の質疑と回答があった。

大変良くまとめられた論文であるとの高い評価で今後患者の栄養や食事などを考慮できる研究へ進むことを期待するとのコメントがあった。

1. P-AKT の高値が高い Disease free survival を得ることはどのように解釈するのか? (ホルモン療法の効果などの可能性がある)

2. ER 要請に関してここに記載されているシグナル伝達系以外の経路が働いている可能性はないか? (その可能性はある)

3. 進行乳がんでは再発などをどのように防ぐか、あるいは治療をしていくかが臨床的に問題となるがいい方策はあるか? (今回の解析結果に基づいて、治療に結び付けていきたい)

また牛乳には **estrogen** が多く含まれているので、これらの食事や嗜好などを治療に役立てる方策も一考ではないかとの示唆があった。

4. 原発巣と転移巣は同じ治療でいいのか? (転移巣では癌の **driver** は原発とは異なる可能性があり、免疫療法など他の治療や食事など加えた治療の検討などが今後必要であろう)

小林弘一教授より以下の質疑と回答があった。

今回の解析では閉経前と閉経後の症例を比較して AKT の陽性率が高いのは閉経前である。閉経前後でのリン酸化 AKT の陽性率の違いが予後の解析に影響を与えている可能性はないのか? (文献的にはそのようなことの検討はないが、リン酸化高値が予後に影響している可能性はある。)

1. 閉経後でリン酸化が予後に影響を与えている理由は? (閉経前後でホルモンの産生あるい)

2. 各群間で AKT が高いものでは P-ER が高くないが P-AKT と P-ER の値とで予後との相関に差がある理由は? (実験的な確認はしていないが、文献上は同様な報告がある)。

3. 下流のシグナル系たとえば S6 キナーゼや mTOR などが優位に低い可能性もあるのか? (AKT と mTOR などが影響している可能性もある。これらの現象が予後に違いをきたす可能性がある)

4. ER のリン酸化部位は異なるものがあるが、たとえば片側だけリン酸化された場合や両方された場合などで別々に解析する必要はないのか? (ER167 など片側がリン酸化されたもの、両方された分子がある可能性もあり、個別に解析する必要性もあると思われる)

野口より以下の質疑とそれぞれに対する回答があった。

1. Liminal A と B では ER 陽性で差があるのか? (これまでそういった解析はなされておらず、私たちは閉経後症例でその予後に差があることを解明した)

2. ER の陽性率が高いものが予後が良いという相関と背景にはどのようなことが考えられるか? (ホルモン療法による効果の可能性はある)

3. PICA の変異型では AKT の陽性率が高くないが予後との相関性が見られないどのような理由か? (他のシグナル伝達系を介した経路の活性化などの関与の可能性はある)

4. E 群は PAKT low ではなく High ではないか。 (誤りであり修正する)

全体に、学位論文、発表とも大変わかりやすくまとめられており、また学位審査における多岐にわたる質疑にも自身の解析、ならびに文献的な考察を含め適切に対応、返答した。学位論文の記載に修正点 (別紙に記載図表 16) はあるものの、基礎論文はしっかりとまとめられており、研究内容に関する各審査員からの多岐にわたる質問に対しても適切に回答しており、審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を授与されるのに十分な資格を有すると判定いたしました。