HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	乳癌における腫瘍関連MUC1の発現とその臨床的有用性に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	清水, 亜衣
Description	配架番号：2459
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13445号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74350
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Ai_Shimizu_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　清水　亜衣

審査担当者	主査	教　授	田中　伸哉
	副査	教　授	園下　将大
	副査	教　授	近藤　亨
	副査	准教授	鬼丸　力也

学 位 論 文 題 名

乳癌における腫瘍関連 MUC1 の発現とその臨床的有用性に関する研究

(Studies on tumor-associated MUC1 expression and its clinical utility in breast cancer)

申請者は、腫瘍細胞が発現する MUC1（tumor-associated MUC1; TA-MUC1）のコアタンパク質と癌関連糖鎖の一種である Tn 抗原をエピトープとする新規 Tn-MUC1 抗体に着目し、乳腺組織における Tn-MCU1 の発現を免疫組織化学的に検討した。従来の MUC1 抗体の陽性反応が非腫瘍と浸潤癌のいずれにも認められるのに対し、Tn-MUC1 抗体の陽性反応は浸潤癌に特異的であった。さらに乳癌発育進展の各段階を解析し、前癌病変以上の腫瘍性病変に Tn-MUC1 抗体の陽性反応を見出し、同抗体の前癌病変への診断有用性を示した。同時に Tn-MUC1 が乳癌発育進展過程の早期で細胞膜と細胞質に、浸潤癌で細胞質に蓄積する現象を明らかにした。臨床病理学的因子との検討で、Tn-MUC1 陽性例は、ホルモン受容体陽性/HER2 陰性/低増殖能タイプで予後良好傾向、高増殖能の場合に有意に予後不良で、Tn-MUC1 の発現意義が生物学的悪性度に応じ異なることを示した。さらにヒト乳癌細胞株を移植した担癌マウスモデルにおいて Tn-MUC1 抗体の投与による部分的な腫瘍増殖抑制効果を示し、同抗体による抗体療法の実施可能性を示唆した。

審査にあたり、まず副査の園下教授より、Tn-MUC1 に着目した理由への質問があった。申請者は、乳癌では TA-MUC1 の中で Tn-MUC1 の発現頻度が高い旨を回答した。続いて、Tn-MUC1 の局在変化への質問があった。申請者は、クラスリン依存性にエンドサイトーシスされた MUC1 が細胞膜へリサイクルされるのに対し、TA-MUC1 はエンドサイトーシスが亢進しリサイクル動態も異なるため、細胞質へ蓄積するとの知見を述べた。次に、治療標的としては細胞膜発現が乏しい点への質問があった。申請者は、antibody-drug conjugate など薬剤作用を高める方法を念頭に改良を加えたいと回答した。副査の近藤教授からは、細胞の悪性化に伴う MUC1 の局在変化の機序について質問があった。申請者は、悪性化とリサイクルシステムについて詳細な機序は検討できていない旨を回答した。続いて MUC1 の細胞膜へのリサイクルの機序について質問があった。申請者は、タンパク質のリサイクルシステムにおいて主要な働きをする Rab11 と、Tn-MUC1 の発現が逆相関した結果から、Rab11 が関与している可能性を述べた。また近藤教授より、Tn-MUC1 のエンドサイトーシス阻害剤と Tn-MUC1 抗体の併用による腫瘍増殖抑制効果を検討すべきと助言があった。副査の鬼丸診療教授からは、Tn-MUC1 陽性の意義が一律でない点への質問があった。申請者は、乳癌において MUC1 が促進し得る P13K/Akt などのシグナル伝達経路の活性化程度が異なるこ

とに起因する可能性を述べた。またオンコタイプ DX などの遺伝子検査について質問があった。申請者は、再発リスク評価という点で、従来の免疫組織化学的サブタイプ分類に勝る可能性が高いと述べ、実施可能な施設が少ない自費診療の検査だが、結果が入手できた暁には再発スコアを用いて解析したい旨を述べた。続いて、主査の田中教授からは、Tn-MUC1 の N 末端と C 末端の結合量について免疫沈降実験で検討すべきとの助言があった。次に、乳癌発育過程での発現解析に使用した症例数が質問された。申請者は、多段階の典型的病変を連続的に含む症例の収集に難渋し 26 例と少なかったことを述べ、症例数を増やす予定である旨を回答した。続いて Tn-MUC1 抗体を用いた前癌病変の診断に対する質問があった。申請者は、他病変に比べ前癌病変の診断マーカーは少ないとの知見を述べ、Tn-MUC1 は前癌病変への感度が高いとまで言えないが、エストロゲン受容体陽性反応と併用できることに価値があると述べた。最後に、浸潤を検出するマーカーとしての利用可能性について質問があった。申請者は、臨床的に非常に重要でニーズも高いが、Tn-MUC1 の膜発現のみで厳密に鑑別することは難しく改良が必要と述べた。近藤教授より、Rab11 を併用する新たな判定方法の助言があった。

この論文は、TA-MUC1 の一種で，Tn-MUC1 抗体によって認識される Tn-MUC1 が，乳癌の診断や治療への有用性が期待される有望な分子であることを明らかにし、これまで難しいとされてきた MUC1 上の糖鎖構造変化が可視化できることを示した。今後は、より解析症例数を増やし、病理診断マーカーとしての実用性を検討することで、研究結果が臨床応用されることが期待される。

審査員一同は、これらの結果を高く評価し、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）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。