

(47)

氏名(生年月日)	ヒラ 平	ノ 野	アキラ 明
本籍			
学位の種類	博士(医学)		
学位授与の番号	乙第2114号		
学位授与の日付	平成13年11月16日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)		
学位論文題目	Allelic losses of loci at 3p25.1, 8p22, 13q12, 17p13.3, and 22q13 correlate with postoperative recurrence in breast cancer (乳癌における 3p25.1, 8p22, 13q12, 17p13.3, 22q13 領域の染色体欠失と術後再発の相関に関する研究)		
論文審査委員	(主査) 教授 高崎 健 (副査) 教授 亀岡 信悟, 溝口 秀昭		

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

乳癌は化学療法を選択肢が多岐に渡るため、術後再発を予測しハイリスク群により強力な化学療法を施行するためのマーカーが求められている。乳癌切除例における新たな分子生物学的予後因子を得るため、癌抑制遺伝子の存在、もしくは乳癌で高頻度に欠失の認められる染色体領域に着目し、同領域の loss of heterozygosity (LOH) と予後(術後再発)との相関を検討した。

#### 〔対象および方法〕

乳癌根治手術症例 504 例の癌および非癌組織から DNA を抽出し、18 種類の DNA 多形マーカーを用いて LOH を検索した。LOH はマーカーの部位を PCR 法により増幅し、電気泳動により多形バンドを分離し、相対的濃度で判定した。さらに全症例の予後を 5 年間以上追跡調査し、Kaplan-Meier 法による無再発生存曲線の検討を行った。有意差の検定には log-rank test および Cox 比例ハザードモデルを用いた。

#### 〔結果〕

18 領域における LOH の頻度は D1S1612 ; 32%, D1S552 ; 22%, D1S551 ; 26%, D3S1286 ; 27%, D3S1295 ; 37%, D6S503 ; 39%, D8S136 ; 52%, D9S157 ; 26%, D11S922 ; 28%, D11S1998 ; 47%, D13S171 ; 38%, D13S270 ; 30%, D16S413 ; 55%, D17S849 ; 45%, TP53 ; 51%, D17S934 ; 34%, D18S474 ; 30%, D22S272 ; 32% であった。さらに各領域の LOH の有無と無再発生存率との相関を検討した結果、3p25.1, 8

p22, 13q12, 17p13.3, 22q13 の LOH と無再発生存率の間に相関を認めた。また、多変量解析で 13q12, 17p13.3 の LOH は腫瘍径、リンパ節転移と並んで独立した予後因子であった。

#### 〔考察〕

LOH と無再発生存率の間に相関を認めた 5 領域にはそれぞれ腫瘍増殖を抑制する suppressor gene の存在が示唆された。3p には腎細胞癌の癌抑制遺伝子として知られている VHL 遺伝子が候補遺伝子として存在する。また、8p は乳癌のみならず大腸癌、前立腺癌、肝細胞癌においても高率に欠失が認められ、多臓器の発癌に関与する未知の遺伝子の存在が示唆された。また、家族性乳癌の原因遺伝子の一つである BRCA2 は 13q に位置するため、同遺伝子の散発性乳癌への関与も示唆された。17p には癌抑制遺伝子として最も研究の進められている p53 が存在する。22q には転写調節に関わるヒストンアセチルトランスフェラーゼである EP300 が存在する。同遺伝子は細胞の分化、増殖に関与し、乳癌を始めとする多くの癌で突然変異の報告がみられる。

#### 〔結論〕

乳癌切除症例についての遺伝子変化の検討と予後調査の結果、3p25.1, 8p22, 13q12, 17p13.3, 22q13 の染色体欠失 (LOH) は乳癌における予後(再発)予測因子として有用であるとの結論を得た。

## 論文審査の要旨

最近は癌腫の治療予後を検討する際に癌細胞の分子生物学的見地での検討が進められてきている。この論文は乳癌の化学療法の治療予後と乳癌で高頻度に欠失が認められている染色体領域に着目した検討である。ある種遺伝子変化が治療予後と関係のあることが解った。まだまだごく一部の要素の検討であり、今後多大の検討が必要であることは明白であるが、研究の方向性、個別化治療への方向性を考えていく上では大切なステップであると考えられる。

### 主論文公表誌

Allelic losses of loci at 3p25.1, 8p22, 13q12, 17p13.3, and 22q13 correlate with postoperative recurrence in breast cancer (乳癌における 3p25.1, 8p22, 13q12, 17p13.3, 22q13 領域の染色体欠失と術後再発の相関に関する研究)

Clinical Cancer Research Vol 7 No 4 876-882 頁 (2001年4月発行)平野 明, 江見 充, 常泉通子, 歌田貴仁, 吉元賢隆, 霞富士雄, 秋山 太, 坂本吾偉, 芳賀駿介, 梶原哲郎, 中村祐輔

### 副論文公表誌

- 1) Nine novel single-nucleotide polymorphisms of the Integrin  $\beta$ 4 (ITGB4) gene in the Japanese population (日本人における9つの新規インテグリン  $\beta$ 4 遺伝子一塩基多型の同定に関する研究). J Hum Genet 46 (1) :35-37 (2001) 平野 明, 永井尚生, 原田晴仁, 寺田淑恵, 芳賀駿介, 梶原哲郎, 江見 充
- 2) Two novel single-nucleotide polymorphisms of the Caspase-9 (CASP9) gene in the Japanese population (日本人における2つの新規カスパーゼ9 遺伝子一塩基多型の同定に関する研究). Genes Immun 2:117-118 (2001) 平野 明, 永井尚生, 原田晴仁, 芳賀駿介, 梶原哲郎, 江見 充
- 3) Allelic Losses as Prognostic Markers for Breast Cancers (乳癌における予後因子としての染色体欠失に関する研究). Int J Clin Oncol 6: 6-12 (2001) 平野 明, 歌田貴仁, 芳賀駿介, 梶原哲郎, 坂本吾偉, 霞富士雄, 中村祐輔, 江見 充
- 4) 性ホルモン依存性癌. 老年医学 38 (5) :627-631 (2000) 平野 明, 峯 伸也, 藤原博通, 江見 充
- 5) 乳癌術後再発の遺伝子診断. 血腫瘍 41 (2) :134-139 (2000) 平野 明, 歌田貴仁, 霞富士雄, 中村祐輔, 江見 充
- 6) 乳癌の遺伝子診断—予後および治療感受性の予測—. 医のあゆみ 197 (13) :1175-1178 (2001) 平野 明, 江見 充
- 7) 乳癌における6q25.3領域のゲノム解析. 乳癌基礎研 10: 27-30 (2001) 平野 明, 歌田貴仁, 永井尚生, 芳賀駿介, 梶原哲郎, 霞富士雄, 坂元吾偉, 中村祐輔
- 8) 閉鎖孔ヘルニアの4例の検討と本邦の過去3年間の集計. 東女医大誌 66 (12) :178-182 (1996) 平野 明, 加藤博之, 高橋直樹, 遠藤俊吾, 小川健治, 芳賀駿介, 梶原哲郎