

指宿 睦子氏の学位論文審査の要旨

論文題目

乳癌におけるバイオマーカーの検索

－血漿ミッドカイン・細胞周期調節因子 FBXW7 の臨床的意義－

(Exploration of Clinical Biomarkers of Breast Cancer Patients—The Clinical Significance of Plasma Midkine Levels and Cell Cycle Regulatory Ubiquitin Ligase FBXW7—)

近年、乳癌では癌組織から特定の遺伝子発現を解析し、個別的に治療方針を決定する予後予測ツールが実用化され、臨床医にとって生物学的因子や遺伝子解析への知識が不可欠となっている。本研究では血漿ミッドカインレベルの診断バイオマーカーとしての意義、および細胞周期に関わるユビキチンリガーゼであるFBXW7の臨床的意義を見出すことを目的とした。

血漿ミッドカインレベルに関しては、正常人血漿 104 例、乳癌患者血漿 147 例(非浸潤性乳管癌 11 例、原発浸潤性乳癌 111 例、転移性乳癌 25 例)を対象に、ワンステップサンドイッチEIA法にて測定した。その結果、血漿ミッドカインレベルは正常人より乳癌患者において有意に高値であり、特に浸潤性乳管癌での陽性率が高かった。他の腫瘍マーカー(CEA, CA15-3, NCC-ST439)と比較しても優れていることが示され、これらを含めた他の腫瘍マーカーとの併用で、临床上優れたバイオマーカーになり得ると考えられた。

次に、原発浸潤性乳癌患者の腫瘍組織 186 例を用い、FBXW7 の発現レベルをリアルタイム RT-PCR 法、免疫組織学的染色で検討した。また Ki67、c-Myc、cyclinE の発現を同患者群で免疫組織学的染色を用いて検討した。さらに、種々の乳癌細胞株でのFBXW7 の発現と RNAi を用いたノックダウン時の増殖能の変化により検証した。その結果、高核グレード、ホルモン受容体陰性と FBXW7 mRNA の低発現との相関を認め、FBXW7 mRNA 低発現は独立した予後因子と考えられた。また、FBXW7 mRNA 低発現の患者群で Ki67、cyclinE は発現増加を認めた。In vitro では、FBXW7 ノックダウンによって増殖能の亢進と細胞周期促進を認めた。

以上のことから、血漿ミッドカインレベルの乳癌早期診断バイオマーカーとして有用性、ならびに乳癌におけるFBXW7 の予後規定因子および増殖マーカーとしての臨床的意義が示された。

審査の過程において、ミッドカインの産生細胞、癌細胞におけるミッドカイン受容体の有無、ミッドカイン発現制御のメカニズム、ミッドカインと月経周期の関連、乳癌と他癌種のミッドカイン値の比較、FBXW7 低発現の原因、ER と FBXW7 との関連、FBXW7 発現程度に基づく治療選択の可能性、FBXW7 と c-Myc 発現に相関が見られなかった理由、SKP2 との相関等、様々な質疑がなされ、申請者より概ね適切な回答と考察が得られた。

本研究は乳癌の早期診断において血漿ミッドカイン測定が有用であること、また乳癌組織における FBXW7 の発現が細胞周期、増殖活性に影響し、予後予測の新しいバイオマーカーになり得ることを明らかにしたものであり、学位の授与に値すると評価した。

審査委員長 消化器外科学担当教授

馬場 秀夫

審 査 結 果

学位申請者名：指宿 睦子

分野名：乳腺・内分泌外科学

学位論文題名：

乳癌におけるバイオマーカーの検索

－血漿ミッドカイン・細胞周期調節因子 FBXW7 の臨床的意義－

(Exploration of Clinical Biomarkers of Breast Cancer Patients—The Clinical Significance of Plasma Midkine Levels and Cell Cycle Regulatory Ubiquitin Ligase FBXW7—)

指 導：岩瀬 弘敬 教授、安東 由喜雄 教授

判 定 結 果：

可

不可

不 可 の 場 合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成23年 2月 4日

審 査 委 員 長 消化器外科学担当教授

馬場 秀天

審 査 委 員 細胞医学担当教授

中尾 光善

審 査 委 員 産科婦人科学担当教授

片岡 勇隆

審 査 委 員 消化器内科学担当教授

石川 誠