

増口 信一 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

乳房外パジェット病の日本人患者における HER-2 の発現およびその臨床における意義について
(The expression and clinical significance of HER-2 in Japanese patients with extramammary Paget's disease.)

癌遺伝子 *c-erbB-2* として同定された癌遺伝子産物である human epidermal growth factor receptor type2 (HER-2) は、多くの癌で過剰発現されることが報告されており、特に乳癌や胃癌においては、この遺伝子産物への分子標的治療がおこなわれている。乳房外パジェット病は、皮膚原発の上皮(表皮)内癌で、外陰部に好発し、組織学的には、パジェット細胞とよばれる大型の細胞質の明るい異型細胞が主に表皮内で増殖することを特徴としている。今回、乳房外パジェット病患者において、HER-2 の発現およびその臨床像における意義について検討し、治療への応用を目指すことを目的として研究を行った。

乳房外パジェット病患者 31 人からの皮膚組織サンプルを用い、HER-2 への免疫組織化学染色を行い、各患者の臨床像と HER-2 陽性の染色強度との関連性について統計学的解析を行った。また過ヨウ素酸シッフ反応 (PAS)、および低分子量サイトケラチン 7 (CK7)、癌胎児性抗原 (CEA)、上皮細胞膜抗原 (EMA) についての免疫組織化学染色も行った。

乳房外パジェット病患者 31 例のうちの 19 例 (61%) が HER-2 陽性であった。浸潤癌は 4 例、微小浸潤癌は 7 例、表皮内癌は 20 例であったが、浸潤癌 4 例すべてにおいて HER-2 陽性で、弱陽性 (1+) 2 例、強陽性 (3+) が 2 例であった。一方、表皮内癌 20 例では HER-2 陽性が 9 例 (45%)、HER-2 弱陽性 (1+) および陽性 (2+) がそれぞれ 6 例 (30%)、3 例 (15%) で、強陽性 (3+) のものはなかった。浸潤癌と HER-2 強陽性 (3+) の間には有意な相関がみられた ($p < 0.02$)。リンパ節転移を来した症例は 4 例であったが、いずれも HER-2 陽性で、弱陽性 (1+) が 2 例、強陽性 (3+) が 2 例であった。リンパ節転移の有無と HER-2 強陽性 (3+) の間に有意な相関が認められた ($p < 0.02$)。また PAS 反応、および CK7、CEA、EMA 免疫組織化学染色に対して、腫瘍細胞はすべて陽性であった。

以上より、乳房外パジェット病の真皮への浸潤およびリンパ節転移形成に HER-2 の過剰発現が重要な役割を果たしている可能性が想像された。また、HER-2 強陽性の乳房外パジェット病患者は、浸潤癌となり、リンパ節転移をきたすリスクが高い可能性がある。乳癌などの知見を考慮すると、難治性の進行期乳房外パジェット病において、trastuzumab のような HER-2 に対する分子標的療法が有用となりうることを示唆された。

審査の過程では、1) 正常表皮および皮膚付属器における HER-2 免疫染色性、2) HER-2 免疫染色に用いた抗体の認識部位や陽性判定基準、3) HER-2 過剰発現の下流シグナル伝達への影響および生物学的な意義、4) 腫瘍発生過程における HER-2 過剰発現時期、5) 全身転移症例の臨床的特徴、6) 乳房外パジェット病の母地、7) 他の皮膚疾患における HER-2 発現、8) 分子標的薬とその分子機構、などについて質疑応答が行われ、申請者からは概ね適切な回答と考察が述べられた。本研究は、難治性である浸潤性乳房外パジェット病における分子標的療法の適応性の可能性を示した基礎的研究であり、学位に相応しい研究と評価された。

審査委員長 機能病理学担当教授

伊藤 隆明

審査結果

学位申請者名：増口 信一

分野名：皮膚機能病態学

学位論文題名：

乳房外パジェット病の日本人患者におけるHER-2の発現およびその臨床における意義について
(The expression and clinical significance of HER-2 in Japanese patients with
extramammary Paget's disease.)

指導：尹 浩信 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24年 1月11日

審査委員長

機能病理学担当教授

伊藤隆明

審査委員

分子遺伝学担当教授

尾池雄一

審査委員

乳腺・内分泌外科学担当教授

岩瀬弘敬

審査委員

呼吸器外科学担当教授

鈴木実