

氏名	江幡 明子	
学位の種類	博士 (医学)	
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 27 日	
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項	
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻	
学位論文題目	非浸潤性乳管癌組織におけるエストロゲン誘導遺伝子の発現	
論文審査委員	主査 教授 大内 憲明	教授 笹野 公伸
	教授 荒井 陽一	教授 八重樫伸生

論文内容要旨

乳管癌は非浸潤性乳管癌(pure Ductal carcinoma in situ:pDCIS)および浸潤性乳管癌(invasive ductal carcinoma:IDC)に分けられ、IDCの80%は浸潤性乳管癌成分(IDC-component:IDC-c)および非浸潤性乳管癌成分(DCIS-component:DCIS-c)を有している。一方、エストロゲンは核内のエストロゲン受容体(estrogen receptor:ER)と結合し転写因子として働き、乳癌の発生、分化、進展において非常に重要な役割を果たすと言われているが、pDCISにおける役割はよく分かっていない。この役割が分かれば、pDCISに対し癌の生物学的評価を詳細に行うことができるため治療戦略においても役立つといえる。また、DCIS-cについてはあまり報告がなく、その位置付けについても検討されていないのが現状である。そこで、pDCIS、DCIS-c、IDC-cの3群間でエストロゲン誘導遺伝子を比較し、pDCISにおいてエストロゲンが果たす役割について検討することおよびDCIS-cの位置付けについての検討を目的とした。2003年から2008年に東北大学病院で手術を施行されたER強陽性(癌細胞の核90%以上に陽性)のIDC4例およびpDCIS4例の凍結標本を使用し、pDCIS、DCIS-c、IDC-cそれぞれの癌細胞をLCM(Laser capture microdissection)にて採取、マイクロアレイを施行し、エストロゲン誘導遺伝子の発現パターンについて検討した。次に1995年から2001年に東北大学病院で手術を施行されたER陽性のpDCIS15例およびIDC12例のパラフィン包埋標本を用いて、mRNA発現が亢進していた3種類(survivin、RbAp46、c-MYB)を含め、免疫組織学的検討を行った。マイクロアレイの結果から、ER陽性pDCISにおけるエストロゲン誘導遺伝子は、DCIS-cやIDC-cとは大きく異なっており、エストロゲン作用が大きく異なることが分かった。pDCISにおいて、mRNA発現量が亢進していた3種類(survivin、RbAp46、c-MYB)も含めH-scoreを用いて免疫組織学的検討も行ったところ、いずれの蛋白についても、pDCISではDCIS-cおよびIDC-cよりもH-scoreが高く蛋白量が多いことが分かった($p=0.0436^*$ 、 $p=0.0128^*$ 、 $p=0.0347^*$)。また、c-MYBのH-score高値群ではKi67 LIが低く($p=0.0371^*$)、RbAp46、核に染色されるsurvivin(nuclear-survivin)のH-score高値群ではKi67 LIが高かった($p=0.0726$ 、 0.0054^*)ことから、nuclear-survivin、RbAp46、c-MYBは細胞増殖促進あるいは抑制に関与していることが分かった。以上から、エストロゲン誘導遺伝子において、pDCISは、DCIS-cおよびIDC-cとは大きく異なっており、癌の初期段階であるpDCISにおいて、エストロゲンはsurvivin、RbAp46、c-MYBを介して細胞増殖を調節していることが示唆された。以上のことは今後浸潤能獲得におけるエストロゲン作用を知る上で重要であり、pDCISの生物学的評価を行う上でも参考になると考えられる。

審査結果の要旨

博士論文題目 非浸潤性乳管癌組織におけるエストロゲン誘導遺伝子の発現
所属専攻・分野名 医科学 専攻・ 腫瘍外科学 分野
学籍番号 氏名 江幡 明子

乳管癌は非浸潤性乳管癌 (pure Ductal carcinoma in situ:pDCIS) および浸潤性乳管癌 (invasive ductal carcinoma:IDC) に分けられ、IDC の 80% は浸潤性乳管癌成分 (IDC-component:IDC-c) および非浸潤性乳管癌成分 (DCIS-component:DCIS-c) を有している。一方、エストロゲンは核内のエストロゲン受容体 (estrogen receptor:ER) と結合し転写因子として働き、乳癌の発生、分化、進展において非常に重要な役割を果たすと言われているが、pDCIS における役割はよく分かっていない。また、DCIS-c についてはあまり報告がなく、その位置付けについても検討されていないのが現状である。そこで、筆者は、pDCIS、DCIS-c、IDC-c の 3 群間でエストロゲン誘導遺伝子を比較し、pDCIS においてエストロゲンが果たす役割について検討することおよび DCIS-c の位置付けについての検討を目的とした研究を行った。ER 強陽性 (癌細胞の核 90% 以上に陽性) の IDC 4 例および pDCIS 4 例の凍結標本を使用し、pDCIS、DCIS-c、IDC-c それぞれの癌細胞を LCM (Laser capture microdissection) にて採取、マイクロアレイを施行し、エストロゲン誘導遺伝子の発現パターンについて検討した。ER 陽性の pDCIS 15 例および IDC 12 例のパラフィン包埋標本を用いて、mRNA 発現が亢進していた 3 種類 (survivin、RbAp46、c-MYB) を含め、免疫組織学的検討を行った。マイクロアレイの結果から、ER 陽性 pDCIS におけるエストロゲン誘導遺伝子は、DCIS-c や IDC-c とは大きく異なっており、エストロゲン作用が大きく異なることが分かった。pDCIS において、mRNA 発現量が亢進していた 3 種類 (survivin、RbAp46、c-MYB) も含め H-score を用いて免疫組織学的検討も行ったところ、いずれの蛋白についても、pDCIS では DCIS-c および IDC-c よりも H-score が高く蛋白量が多いことが分かった。また、c-MYB の H-score 高値群では Ki67 LI が低く、RbAp46、核に染色される survivin (nuclear-survivin) の H-score 高値群では Ki67 LI が高かったことから、nuclear-survivin、RbAp46、c-MYB は細胞増殖促進あるいは抑制に関与していることが分かった。

以上から、エストロゲン誘導遺伝子において、pDCIS は、DCIS-c および IDC-c とは大きく異なっており、癌の初期段階である pDCIS において、エストロゲンは survivin、RbAp46、c-MYB を介して細胞増殖を調節していることが示唆された。本研究は、今後浸潤能獲得におけるエストロゲン作用を知る上で重要であり、pDCIS の生物学的評価を行う上でも参考になると考えられ、学位に十分に値すると考える。

よって、本論文は博士 (医学) の学位論文として合格と認める。