

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第	号
------	-----	---	---

氏 名 西 前 香 寿

論 文 題 目

The impact of Girdin expression on recurrence-free survival

in patients with luminal-type breast cancer

(Luminal タイプ乳癌患者の無再発生存率に及ぼす Girdin 発現
の影響について)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

中村 栄 弟



名古屋大学教授

委 員

小寺 泰 弘



名古屋大学教授

委 員

高橋 隆



名古屋大学教授

指 導 教 授

柳野 正 人



論文審査の結果の要旨

HER2 陰性 Luminal 型乳癌 (HER2 negative luminal type : 以下 HNL) の術後補助薬物療法において、内分泌療法に加えて化学療法を行う判断基準は未だ明確化されていない。今回、Girdin (girders of actin filaments) の浸潤性乳癌組織における発現状況を明らかにすると共に、HNL において Girdin が再発リスクの高い患者群を抽出するバイオマーカーとなる可能性について検討した。免疫染色を用いた浸潤性乳癌 101 症例の組織学的検討の結果、Girdin 陽性率は 25% だった。Girdin の発現と腋窩リンパ節転移に有意な関連性を認めた。HNL において Girdin・Ki-67 共陽性群は非共陽性群と比較して無再発生存率が有意に低かった。Girdin は Ki-67 と組み合わせることで、HNL において再発リスクが高く化学療法追加を推奨する患者群を層別化するバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 乳癌の再発時期はいずれのサブタイプも術後 3 年前後 (早期再発) にピークがあるが、Luminal 型乳癌の特徴は、それに加えて術後 5 年以降の晩期再発が HER2 型や triple negative 型に比べて多い点である。本研究で取扱った HNL に対する補助薬物療法の決定に際して問題となるのは、化学療法の追加が必要な症例を適切に選別する事である。一般的に化学療法に期待される効果は、前述した術後 3 年前後の早期再発のリスク低減と考えられており、晩期再発への対策は内分泌療法の実施期間をこれまでの 5 年間から 10 年間に延長する事が有効とされている。従って、本研究の対象である「化学療法の追加が必要な早期再発を来す HNL 症例」を抽出するには 5 年間の観察期間は妥当と考える。
2. 本研究では対象を HNL・HER2 陽性 Luminal 型・HER2 型・triple negative 型の 4 病型に分けて Girdin 発現と予後との関連を検討したところ、HNL 以外のサブタイプでは Girdin 発現と再発または死亡イベントとの相関性を認めなかった。従って、HNL 以外のサブタイプでは Girdin 発現を評価する意義は少ないものと思われる。
3. 2007 年版の ASCO ガイドラインでは予後予測因子として、バイオマーカーでは ER、PR、HER2 の他に urokinase plasminogen activator (uPA)、plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) が掲載されている。uPA、PAI-1 については浸潤、血管新生、転移との関連性が報告されているが、2009 年の St. Gallen 会議では予後因子としての有用性は否定されている。現在では前向き試験の結果を待つ必要はあるが、Oncotype DX™ や MammaPrint™ に代表される多遺伝子発現診断ツールが、化学療法の効果予測因子あるいは予後因子として有望視されており、英国 NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) は Oncotype DX™ を推奨している。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	西前香寿
試験担当者	主査	柳 裕	小寺 泰弘	高橋 隆
	指導教授	柳野 正人		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 観察期間5年間の妥当性について
2. HER2陰性Luminal型以外のサブタイプにおけるGirdinの評価意義について
3. 海外ガイドライン等で注目されている他のバイオマーカーについて

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腫瘍外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。