

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

久保田伊哉より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2735 号

学位申請者 : 久 保 田 伊 哉
く ぼ た より ちか

学位審査論文 : Perioperative monitoring of serum p53 antibody titers in Japanese women undergoing surgical treatment after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer

(術前化学療法後の局所進行乳癌患者 (日本人女性) における血清 p 53 抗体の周術期モニタリング)

著 者 : Yorichika Kubota, Hideaki Shimada, Fumi Saito, Tetsuo Nemoto, Hideaki Ogata, Hironori Kaneko

公 表 誌 : Toho Journal of Medicine 3 (2) : 58-65, 2017

論文内容の要旨 :

【背景と目的】血清 p53 抗体 (s-p53-abs) は、癌細胞由来の p53 変異蛋白抗原に対して誘導されると考えられており、微量の癌細胞であっても検出できる可能性がある。乳癌患者の約 20~30%程度が p53 変異を有するといわれている。ほとんどの p53 変異は長い半減期を有する安定した変異蛋白質の合成を導き、その過剰発現は、乳癌患者の 18~34%程度に s-p53-abs の産生を誘導する。s-p53-abs は比較的早期の段階から陽性となること、従来の腫瘍マーカーとの重複が少ないことなどが特徴であり、他の分泌型腫瘍マーカーとの併用により診断の感度を上昇させ、臨床上的有用性が高いと考えられている。一方で局所進行乳癌における s-p53-abs の臨床的意義は少ない。そこで、今回我々は術前化学療法を施行した局所進行乳癌手術症例において s-p53-abs を測定し、腫瘍マーカーとしての臨床的意義を検討した。

【対象と方法】2010 年 1 月から 2014 年 12 月までに東邦大学医療センター大森病院で手術が施行された乳癌症例のうち、男性乳癌、遠隔転移症例を除き、術前化学療法を施行した合計 43 例について検討した。年齢中央値は 54 歳 (34~77 歳) であった。病期分類は stage II は 8 例、stage III は 33 例、occult は 2 例であった。

【結果】s-p53-abs 陽性数は 11 例 (11/43=26%) であった。s-p53-abs 陽性陰性症例間において、年齢、家族歴、腫瘍径、リン

バ管転移、ホルモン受容体、HER2、MIB-1、CEA、CA15-3、再発、組織学的治療効果の臨床病理学的には相関関係は認めなかった。トリプルネガティブ乳癌に関しては、若干 s-p53-abs 陽性症例に多い傾向 (27% vs 6%) を認めたが $p=0.1$ と有意差は認めなかった。s-p53-abs の陽性率は26%と、CA15-3 の33%には劣るものの、CEA の21%よりは高かった。併用による陽性率は、CA15-3 vs CA15-3+ s-p53-abs ($p=0.08$)、CA15-3+CEA vs CA15-3+CEA+ s-p53-abs ($p=0.08$) では有意な上昇を認めなかったが、CEA vs CEA+ s-p53-abs ($p=0.04$) では有意な上昇を認めた。また、s-p53-abs はCEA、CA15-3 との重複は少ない傾向にあった。周術期において、s-p53-abs 陽性例11例のうち、8例は徐々に減少したが、手術後早期にp53が再上昇した症例が1例あり、脳転移をきたした(治療前 s-p53-abs 値 53IU/ml、化学療法後 20.3 U/ml、手術後 25.8U/ml、CA15-3、CEA は治療前より正常値)。また手術後6カ月以降も s-p53-abs が減少、陰転化しない症例は2例あり、両者とも脳転移をきたした。全43例中、4例が術前化学療法によりPCRとなったが(s-p53-abs 陽性症例2例、s-p53-abs 陰性症例2例)、s-p53-abs 陽性症例の内の1例が脳転移をきたした。

【考察】 s-p53-abs の陽性率はCEA より高く、CEA と併用することにより有意に陽性率の上昇を認めた。CEA とCA15-3 は比較的重複するものの、s-p53-abs はCEA やCA15-3 と重複することは少なく、乳癌の腫瘍マーカーとして有用であると考えられた。再発していない8症例は徐々に減少しており、ほとんどが正常化していた。しかし、再発した3症例に関しては、術前からs-p53-abs のみが高値を示しており、再発時も同様にs-p53-abs のみが陽性であった。また、術後は1例は術直後に再上昇し、2例は術後に低下するも陰性化せず、その後再発をきたした。以上のことより s-p53-abs の持続陽性例は腫瘍残存を反映している可能性があり、術後のモニタリングに有用であると考えられた。s-p53-abs 陽性症例では3例が再発しすべて脳転移であったのに対し、s-p53-abs 陰性症例では11例再発を来たしたが初再発部位はすべて脳、中枢神経系以外であった。食道癌において、以前の我々の研究では、術前の s-p53-abs 値が10U/ml 以上の患者は予後不良と報告した。今回の検討では、s-p53-abs 値と予後においては明らかな相関関係を認めなかったが、再発した3症例の術前 s-p53-abs 値はすべて50U/ml 以上と非常に高く、抗体価が高い症例に関しては再発の危険性が高い可能性があると考えられた。通常、乳癌において単独に中枢神経系の転移再発を起こすことはまれであるが、s-p53-abs 陽性症例の再発はすべて脳転移であった。

【結語】 術前化学療法後に根治手術を施行した局所進行乳癌患者における周術期の s-p53-abs モニタリングは、残存腫瘍細胞の動態を反映する有用な検査である。s-p53-abs 値が非常に高い症例では、脳転移再発を来たす可能性が高いことが示唆された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2735 号	氏 名	久 保 田 伊 哉
学位審査担当者	主 査	岡 住 慎 一
	副 査	斉 田 芳 久
	副 査	三 上 哲 夫
	副 査	中 野 裕 康
	副 査	伊 豫 田 明

学位審査論文の審査結果の要旨 :

本研究は、Toho Journal of Medicine 誌 に2017年公表された。

乳癌患者の約20~30%程度がp53変異を有するといわれており、血清p53抗体(s-p53-abs)は、癌細胞由来のp53変異蛋白抗原に対して誘導され、微量の癌細胞であっても検出できる可能性がある。s-p53-absは比較的早期の段階から陽性となること、従来の腫瘍マーカーとの重複が少ないことなどが特徴であり、診断の感度を上昇させる一方で、局所進行乳癌におけるs-p53-absの臨床的意義の報告は少ない。本研究は術前化学療法を施行した局所進行乳癌手術症例においてs-p53-absを経時的に測定し、臨床的意義を検討したものである。2010年1月から2014年12月までに東邦大学医療センター大森病院で手術が施行された乳癌症例のうち、術前化学療法を施行した43例について検討した。s-p53-abs陽性数は11例(11/43=26%)であった。s-p53-abs陽性陰性症例間において、年齢、家族歴、腫瘍径、リンパ節転移、ホルモン受容体、HER2、MIB-1、CEA、CA15-3、再発、組織学的治療効果の臨床病理学的には相関関係は認めなかった。腫瘍マーカーの併用による陽性率は、CEA vs CEA+ s-p53-abs (p=0.04)で有意な上昇を認めた。また、s-p53-absはCEA、CA15-3との高値の重複は少ない傾向にあった。周術期において、s-p53-abs陽性例11例のうち、手術後早期にp53が再上昇した1例と、手術後6カ月以降もs-p53-abs陰転化しない2例では転移をきたした。術後のs-p53-absの持続陽性例は腫瘍残存を反映している可能性があり、術後のモニタリングに有用であると考えられた。

本研究は、限定的な症例数ではあるが、周術期のp53抗体値は、他の腫瘍マーカーと独立した傾向を有し、そのモニタリングは転移などの再発を予測するための特異性を持ちうることを示した論文であり、臨床的意義が認められた。

審査委員からの質問として、他の腫瘍マーカーから独立した陽性所見を呈する理由、血清p53抗体の値と腫瘍組織のp53高発現との相関関係の有無、術前治療の有無別での考察、術後の高値持続例における病態考察などがなされた。

申請者は、当該領域に幅広い知識と経験があり、各質問に的確に回答した。

以上により、学位に相当する研究であると判断した。