

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

片山 彩香 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目

Expression patterns of claudins in patients with triple-negative breast cancer are associated with nodal metastasis and worse outcome

（クローディングの発現パターンはトリプルネガティブ乳癌におけるリンパ節転移や予後不良に関連している）

Pathology International 67 : 404 ~ 413, 2017

Ayaka Katayama, Tadashi Handa, Kei Komatsu, Maria Togo, Jun Horiguchi, Masahiko Nishiyama and Tetsunari Oyama

論文の要旨及び判定理由

乳癌は、ホルモン感受性（ER, PgR）とHER2の発現状況により分類され、3つすべてが陰性のtriple-negative乳癌（TNBC）は、一般に予後不良である。TNBCは、内分泌療法と抗HER2療法といった特定の治療がなく、化学療法が無効な一群も含むため、新たなバイオマーカーや分子標的の開発が期待される。著者らが着目したClaudins（CLDNs）は、tight junction（TJ）を構成する主な接着因子の一つで、少なくとも27種類が報告されている。TNBCの中には、CLDN3, 4, 7とE-cadherinの発現低下を特徴とする一群、claudin-lowサブタイプが遺伝子発現プロファイリングで同定されているが、免疫染色によるCLDNsの発現解析を行った研究は少ない。本研究では、免疫組織化学的手法を用いて、乳癌、特にTNBCにおけるCLDNs（CLDN1, 3, 4, 7）の発現を、単独あるいは癌幹細胞マーカーや上皮間葉系移行に関連するマーカーとの組み合わせで評価し、臨床病理学的な因子との関連を検討した。対象は、68例のTNBCを含む原発性浸潤性乳癌222例である。全症例中、TNBCにおいて乳癌幹細胞形質を示す発現パターン（CD44+CD24-、ALDH1+、CD44+CD24-ALDH1+）やZEB1の陽性率が高く（ $p \leq 0.001$ ）、CLDNsは統計学的有意差をもって高発現していた（ $p \leq 0.001$ ）。また、TNBCにおいて、CLDN4高発現CLDN7低発現の発現パターンは独立したリンパ節転移の関連因子（ $p = 0.007$ ）であり、CLDN1低発現CLDN7低発現E-cadherin発現低下の発現パターンを示す症例は、他と比べて無再発生存期間が有意に低下（ $p = 0.005$ ）していた。さらに、TNBCを染色性で4つ（basal-like、claudin-low、mixed : basal-likeとclaudin-lowの両方を示す、null : どれにも属さない）に分けると、他のグループに比べてclaudin-lowは、統計学的有意差をもって無再発生存期間が低下（ $p = 0.042$ ）していた。これらの結果から、TNBCにおいて、CLDNsやE-cadherinなどの発現を組み合わせることで、リンパ節転移や再発予測のバイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。TNBCにおけるCLDNsの重要性を示したと認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（平成29年8月31日）

（様式6, 2頁目）

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野担任	近松 一朗	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 肝胆膵外科学分野担任	調 憲	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 生体構造学分野担任	松崎 利行	印

最終試験の結果の要旨

Triple-negative乳癌における組織型についておよびTriple-negative乳癌における予後因子について

試問し満足すべき解答を得た。

（平成29年8月31日）

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科） 病理診断学分野担任	小山 徹也	印
群馬大学教授（医学系研究科） 腫瘍病態薬理学分野担任	西山 正彦	印

試験科目

主専攻分野	病理診断学	A
副専攻分野	腫瘍病態薬理学	A