

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

半田 正 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Carboxypeptidase A4 accumulation is associated with an aggressive phenotype and poor prognosis in triple-negative breast cancer

（カルボキシペプチダーゼA4の蓄積は、トリプルネガティブ乳癌における進行や予後不良に関連する） *Int J Oncol.* 2019 Mar;54(3):833-844.

Tadashi Handa, Ayaka Katayama, Takehiko Yokobori, Arito Yamane, Takaaki Fujii, Sayaka Obayashi, Sasagu Kurozumi, Reika Kawabata-Iwakawa, Navchaa Gombodorj, Masahiko Nishiyama, Takayuki Asao, Ken Shirabe, Hiroyuki Kuwano, and Tetsunari Oyama

論文の要旨及び判定理由

乳癌は、免疫染色によりLuminal A（ER、PgRのどちらか一方が陽性、HER2陰性）、Luminal B（ER、PgRのどちらか一方が陽性、HER2陽性）、HER2（ER、PgR陰性、HER2陽性）、Triple negative breast cancer（TNBC）（ER、PgR、HER2陰性）に分類され、それぞれのtypeに応じた治療法が選択される。この中でも乳癌の約15-20%を占めるTNBCは若年発症し、予後が不良なケースも多く、さらにホルモン治療や分子標的薬治療も効果をしめさないことから新規治療アームの開発が切望されている。本研究ではTNBCに注目し、RNAシーケンシング法、shRNAスクリーニング法、Tissue microarrayを用いた免疫染色法を用いて新規TNBC特異的治療標的分子の同定、検証を試みた。その結果、Carboxypeptidase A4（CPA4）は非癌部と比較して癌部で高発現していた。乳癌221症例における検討では、CPA4発現と臨床病理学的諸因子との関連は認めなかったが、CPA4高発現症例は有意に乳癌幹細胞マーカーであるALDH1発現陽性例が多かった。TNBC 68症例における検討では、CPA4高発現症例は増殖マーカーKi67 labeling index低値、乳癌幹細胞マーカー（CD44 high/CD24 low）高発現、上皮マーカーE-cadherin発現が有意に低かった。乳癌221症例では乳癌CPA4発現症例は患者予後と有意な関連を認めなかった。TNBC 68症例ではCPA4高発現症例はOverall survival（OS）、Disease free survival（DFS）解析において有意に予後不良であった。TNBC症例における癌部CPA4高発現は独立予後因子であった。また高核異型度TNBC症例、リンパ節転移陽性TNBC症例でのCPA4発現と予後の関係を解析した結果、CPA4高発現症例は有意に予後不良であった。CPA4特異的siRNAを用いてCPA4機能解析を施行した結果、CPA4抑制TNBC細胞はE-cadherin発現が亢進し、増殖能・遊走能が有意に抑制された。

近年、TNBCはLehmannらのcDNA microarray解析により、basal-like1、basal-like2、immunomodulatory、luminal androgen receptor、mesenchymal、mesenchymal stem-like（MSL）というようにさらに細分類されている。以上の結果より、本研究でのCPA4高発現TNBCの特徴は、E-cadherin発現と逆相関し、乳癌幹細胞マーカー発現と相関し、さらにCPA4抑制TNBC細胞の増殖能・遊走能が有意に抑制されたことから、MSLタイプに関連することが示唆された。乳癌におけるCPA4高発現はTNBCの予後不良マーカー、新規治療標的分子として有望であると認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（平成31年1月28日）

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 一郎 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

副査 群馬大学教授（医学系研究科）
遺伝発達行動学分野担任 柳川 右千夫 印

参考論文

1. Caspase14 expression is associated with triple negative phenotypes and cancer stem cell marker expression in breast cancer patients.
(カスパーゼ14発現は、乳癌患者におけるトリプルネガティブや乳癌幹細胞マーカー発現に関連する) *J Surg Oncol.* 2017 Nov;116(6):706-715.
Handa T, Katayama A, Yokobori T, Yamane A, Horiguchi J, Kawabata-Iwakawa R, Rokudai S, Bao P, Gombodorj, Atlan B, Kaira K, Asao T, Kuwano H, Nishiyama M, Oyama T.

（様式6，2頁目）

最終試験の結果の要旨

TNBCの亜分類についておよびshRNAを用いた新規癌バイオマーカーのスクリーニングについて
試問し満足すべき解答を得た。

（平成31年1月28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）
病態腫瘍薬理学分野担任

西山 正彦 印

試験科目

主専攻分野 病理診断学

副専攻分野 病態腫瘍薬理学