

(様式4)

学位論文の内容の要旨

中澤 祐子

(学位論文のタイトル)

The pathological complete response and secreted protein acidic and rich in cysteine expression in patients with breast cancer receiving neoadjuvant nab-paclitaxel chemotherapy

(nab-paclitaxelを用いた乳癌の術前化学療法における病理学的完全奏効とSPARC発現)

Oncology Letters (in press)

Yuko Nakazawa, Seshiru Nakazawa, Sasagu Kurozumi, Misato Ogino, Yukio Koibuchi,
Hiroki Odawara, Tetsunari Oyama, Jun Horiguchi, Takaaki Fujii, Ken Shirabe

(学位論文の要旨)

1) 背景と目的

乳癌治療において術前化学療法は有用であり、術前化学療法にて病理学的完全奏効 (pCR) が得られることは、生存率を改善し、予後予測因子となる。治療効果の予測として、pCRの予測が可能なバイオマーカーの発見が適切な化学療法の選択のために望まれている。SPARCはosteonectinまたはBM-40としても知られているアルブミン結合糖タンパクで、細胞増殖や細胞移動など細胞機能の調整に関わっている。SPARCの過剰発現は、様々な癌腫において腫瘍の増大や転移、浸潤に関連していることが報告されており、予後因子となることが知られている。しかし、乳癌における治療効果予測因子としてのSPARCの役割についてはまだ明らかではない。本研究では、SPARCがアルブミンと高い親和性を持つことから、SPARC発現がアルブミン結合タキサンであるnab-paclitaxel (nab-PTX) の乳癌に対する治療効果に影響があると仮説を立て、nab-PTXを含む術前化学療法における治療効果予測因子としてのSPARCの役割について検討した。

2) 研究方法

2011年5月から2013年9月の期間に、高崎総合医療センター乳腺・内分泌外科でnab-PTXを含む術前化学療法を施行し、手術を施行した乳癌症例50例を対象とした。治療開始前の針生検で得られた組織のホルマリン固定パラフィン包埋切片から腫瘍組織をマクロダイセクションにて採取し、TaqMan Array法によりSPARC mRNAを計測した。ROC曲線を用いて、SPARC発現による高発現群と低発現群の2群に分類し、臨床病理学的因子（年齢、病期、腫瘍径、組織学的グレード、リンパ節転移、ER、PgR、HER2、Ki67、乳癌サブタイプ、pCR）との関連について検討した。

3) 結果

Nab-PTXを含む術前化学療法を施行した50例のうち、pCRは14例 (28%) に認められた。SPARC mRNAはnon-pCR群で有意に高値であった ($p=0.027$)。SPARC mRNA発現値のcut off値を、RO

C曲線より48.5に設定し（感度 83.3%、特異度 50.0%）、高発現群と低発現群に分類した。高発現群と低発現群を比較すると、低SPARC発現群においてpCR率が有意に高かった（ $p=0.029$ ）。低発現群において組織学的グレードが高く（ $p=0.035$ ）、ER発現が低く（ $p=0.037$ ）、PgR発現が低く（ $p=0.002$ ）になっていたが、年齢、病期、腫瘍径、リンパ節転移、HER2、Ki67、乳癌サブタイプとの関連は認めなかった。

4) 考察

本研究では、SPARCがアルブミンと高い親和性を持って結合することから、SPARC発現が高い腫瘍はnab-PTX療法に対してより治療効果が得られると仮説を立てたが、今回の検討ではSPARC低発現群でpCR率が有意に高いという結果であった。種々の腫瘍において、SPARCのmRNA高発現は腫瘍の進展と関連しており、予後不良因子と報告されているが、乳癌においては一定の見解を得ていない。乳癌における報告としては、治療効果予測として、HER2陽性乳癌において高SPARC発現が低いpCR率と関連するという報告や、タキサンを含む化学療法とSPARC発現には関連を認めないという報告、SPARC高発現は高いpCR率と関連するという報告など、報告によって矛盾する結果となっている。これは、化学療法のレジメンや治療の条件が一定でないことが一因としていわれるが、今回の我々の検討では統一した術前化学療法のレジメンにて検討し、nab-PTX療法においてはSPARC低発現とpCRが関連することを明らかにすることができた。また、報告により対象とする乳癌サブタイプの割合が異なることが矛盾した結果に関連している可能性がある。我々の検討では、高SPARC発現群ではERおよびPgRの低発現と関連していることを見出している。PgRはERにより誘導されるが、PgR低発現が術前化学療法に対する治療抵抗性と関連していることが報告されており、今回の結果と合わせると、SPARC発現はER/PgRシグナル伝達に影響し、治療効果に影響を及ぼしている可能性があると考えられる。

5) 結語

乳癌におけるSPARC mRNAの高発現は、nab-PTXを含む術前化学療法におけるnon-pCRの予測因子であった。治療開始前の針生検においてSPARC mRNAを評価することにより、nab-PTXの治療効果を予測することができると考えられ、術前化学療法の治療選択に有用である可能性が示唆された。