

学位論文審査結果の報告書

氏 名 金泉 博文

生 年 月 日 昭和 59年 7月 21日

本 籍 (国 籍) 大阪

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 医 第 1283 号

学位授与の条件
(博士の学位) 学位規程第5条該当

論 文 題 目

PI3K/Akt/mTOR signalling pathway activation in patients with ER-positive, metachronous, contralateral breast cancer treated with hormone therapy

(ホルモン療法の治療歴を有するER陽性異時性対側乳癌患者におけるPI3K/Akt/mTOR シグナル伝達経路の活性化)

学位論文受理日 2018年 11月 13日

学位論文審査終了日 2019年 1月 24日

審 査 委 員 (主 査) 松村 謙臣



(副主査) 岡田 斉



(副主査) 松村 到



(副 査)

指 導 教 員 光富 徹哉



論文内容の要旨

【目的】

異時性両側乳癌において、初発乳癌（第1癌）の術後早期に対側乳癌（第2癌）を発症した症例は遠隔転移再発が多く、予後が不良として知られている。この原因のひとつとして、第1癌の術後補助療法の影響を受けて第2癌の病態が変化している可能性が推察されているが、その機序はこれまで明らかにされていない。本研究では第1癌の補助ホルモン療法中もしくは終了後に発症したエストロゲン受容体（ER）陽性の第2癌と、ホルモン耐性に関わる代表的なシグナル経路である phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) /Akt/ mammalian target of rapamycin (mTOR) 経路および Mitogen-activated Protein Kinase (MAPK) 経路の活性化の関係性を明らかにする。

【方法】

異時生両側乳癌症例のうち第2癌がER陽性を示した58例を研究対象とし、第1癌に対する補助ホルモン療法歴を有した41例（ホルモン療法群）と補助ホルモン療法歴のない17例（非ホルモン療法群）に分類した。第1癌の治療終了後から第2癌発症までの期間（treatment free interval; TFI）とPI3K / Akt / mTOR および MAPK 経路の活性の関連を調べた。TFIはホルモン療法群においては第1癌の補助ホルモン療法終了後から第2癌発症までの期間とし、非ホルモン療法群においては第1癌の手術終了後から第2癌発症までの期間とした。PI3K / Akt / mTOR および MAPK 経路活性は、それぞれリン酸化S6 (pS6) およびリン酸化MAPK (pMAPK) の免疫染色にて評価した。染色は陰性、陽性、または強陽性に分類し、これらの分類とTFIの相関は、スピアマンの順位相関係数 (ρ) を用いて評価した。

【結果】

ホルモン療法群ではTFIが短いほどpS6陽性または強陽性を示す症例を高頻度に認め、TFIとpS6染色分類は陰性の相関 ($\rho = -0.5355, p = 0.0003$) を示した。一方、非ホルモン療法群におけるTFIとpS6染色分類との間に相関は認めなかった ($\rho = -0.0814, p = 0.756$)。ホルモン療法群におけるTFIとpMAPK染色分類 ($\rho = -0.1560, p = 0.330$)、および非ホルモン療法群におけるTFIとpMAPK染色分類 ($\rho = -0.0116, p = 0.965$) との間に相関は認めなかった。

【考察】

第1癌に対する補助ホルモン療法終了後から第2癌発症までの期間が短いほど第2癌のpS6陽性の頻度や強度が増加した。このことから、第2癌がER陽性を呈していても、第1癌に対する補助ホルモン療法の影響によってPI3K / Akt / mTOR経路が活性化され、ホルモン療法に対する耐性を獲得した可能性がある。

【結語】

第1癌に対する補助ホルモン療法終了後から第2癌が発症するまでの期間はPI3K / Akt / mTOR経路の活性化と関連している可能性がある。第1癌に対する補助ホルモン療法中もしくは終了後間もなくして発症した第2癌はホルモン療法に耐性を持つ可能性があるため、第2癌に対する術後治療は、こうしたリン酸化経路の活性化を加味し、再検討が必要である。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2018年 11 月以降 公表予定	博士学位論文 ONCOLOGY LETTERS 2018年 11 月以降 発行予定
	PI3K/Akt/mTOR signalling pathway activation in patients with ER-positive, metachronous, contralateral breast cancer treated with hormone therapy	
	全 文	

論文審査結果の要旨

1) 論文内容の要旨

【目的】

異時性両側乳癌において、初発乳癌（第1癌）の術後早期に対側乳癌（第2癌）を発症した症例は遠隔転移再発が多く、予後が不良として知られている。この原因のひとつとして、第1癌の術後補助療法の影響を受けて第2癌の病態が変化している可能性が推察されているが、その機序はこれまで明らかにされていない。本研究では第1癌の補助ホルモン療法中もしくは終了後に発症したエストロゲン受容体（ER）陽性の第2癌と、ホルモン耐性に関わる代表的なシグナル経路である phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) /Akt/ mammalian target of rapamycin (mTOR) 経路および Mitogen-activated Protein Kinase (MAPK) 経路の活性化の関係を明らかにする。

【方法】

異時性両側乳癌症例のうち第2癌がER陽性を示した58例を研究対象とし、第1癌に対する補助ホルモン療法歴を有した41例（ホルモン療法群）と補助ホルモン療法歴のない17例（非ホルモン療法群）に分類した。第1癌の治療終了後から第2癌発症までの期間（treatment free interval; TFI）とPI3K / Akt / mTORおよびMAPK経路の活性の関連を調べた。TFIはホルモン療法群においては第1癌の補助ホルモン療法終了後から第2癌発症までの期間とし、非ホルモン療法群においては第1癌の手術終了後から第2癌発症までの期間とした。PI3K / Akt / mTORおよびMAPK経路活性は、それぞれリン酸化S6（pS6）およびリン酸化MAPK（pMAPK）の免疫染色にて評価した。染色は陰性、陽性、または強陽性に分類し、これらの分類とTFIの相関は、スピアマンの順位相関係数（ ρ ）を用いて評価した。

【結果】

ホルモン療法群ではTFIが短いほどpS6陽性または強陽性を示す症例を高頻度に認め、TFIとpS6染色分類は陰性の相関（ $\rho = -0.5355$, $p = 0.0003$ ）を示した。一方、非ホルモン療法群におけるTFIとpS6染色分類との間に相関は認めなかった（ $\rho = -0.0814$, $p = 0.756$ ）。ホルモン療法群におけるTFIとpMAPK染色分類（ $\rho = -0.1560$, $p = 0.330$ ）、および非ホルモン療法群におけるTFIとpMAPK染色分類（ $\rho = -0.0116$, $p = 0.965$ ）との間に相関は認めなかった。

【考察】

第1癌に対する補助ホルモン療法終了後から第2癌発症までの期間が短いほど第2癌のpS6陽性の頻度や強度が増加した。このことから、第2癌がER陽性を呈しているにもかかわらず、第1癌に対する補助ホルモン療法の影響下で増殖したことにより、PI3K / Akt / mTOR経路が活性化され、ホルモン療法に対する耐性を獲得した可能性がある。

【結語】

第1癌に対する補助ホルモン療法終了後から第2癌が発症するまでの期間は第2癌におけるPI3K / Akt / mTOR経路によるホルモン療法耐性と関連している可能性がある。第1癌に対する補助ホルモン療法中もしくは終了後間もなくして発症した第2癌はホルモン療法に耐性を持つ可能性があるため、第2癌に対する術後治療の選択は、第1癌の治療後の期間を考慮する必要がある。

2) 審査結果の要旨

本論文に対する最終試験は、平成31年1月7日16時から小講堂で実施された。異時性両側乳癌において、初発乳癌の術後早期に対側乳癌を発症した症例は遠隔転移再発が多く、予後が不良として知られている。この原因のひとつとして、初発乳癌の術後補助療法の影響を受けて対側乳癌の病態が変化している可能性が推察されているが、その機序はこれまで明らかにされていない。本研究ではエストロゲン受容体（ER）陽性の対側乳癌が初発乳癌の補助ホルモン療法の影響を受け、ホルモン耐性を獲得している可能性に関する検証を行った。ホルモン耐性に関わる代表的なシグナル経路とされる phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) /Akt/ mammalian target of rapamycin (mTOR) 経路および Mitogen-activated Protein Kinase (MAPK) 経路の活性化をそれぞれリン酸化S6（pS6）とリン酸化MAPK（pMAPK）の免疫染色にて評価した。その結果、初発乳癌に対する補助ホルモン療法終了後から対側乳癌発症までの期間が短い対側乳癌においてpS6陽性の頻度や強度が増加することを明らかにした。これにより、初発乳癌に対する補助ホルモン療法の影響を受けた対側乳癌はPI3K / Akt / mTOR経路を介したホルモン耐性を獲得していると考えられ、既知の治療法では不十分である可能性を提唱した。本研究は乳腺外科分野における独創的研究であり、補助ホルモン療法後に対側乳癌を発症するリスクを有する女性が増加している近年において、その臨床的意義は大きい。

最終試験ではこの研究に対して、主査の松村謙臣、副主査の岡田斉教授、松村到教授から質疑が行われた。

まず、松村到教授が、異時性対側乳癌が原発性乳癌ではなく初発乳癌の転移である可能性、対側乳癌を発症しやすい患者背景、MAPK経路やPI3K / Akt / mTOR経路の上流因子に関して質問された。次に、岡田斉教授が当初の目標対象症例数、ホルモン療法中の対側乳癌のサブタイプやpS6染色score結果、ホルモン療法中に発症したER陽性対側乳癌に対する現状の補助ホルモン療法の内容に関して質問された。最後に主査の松村謙臣が対側乳癌のクローナリティ、S6Kとタモキシフェン投与に関する過去の文献報告の解釈、ホルモン療法に影響を受けた対側乳癌の耐性獲得機序、pMAPK染色scoreの強陽性症例のデータに関して質問した。

申請者はこれらの質問に対して自験例や過去の文献データの結果を挙げながら的確に回答した。

以上より、主査・副主査は合議のうえ、提出された学術論文が確かに申請者の研究成果であること、学位授与にふさわしい知識や研究手技、研究遂行能力を有するものと判断し、最終試験を合格と判定した。

3) 最終試験の結果：

合格

4) 学位授与の可否：

可