

学位論文抄録

乳癌におけるバイオマーカーの検索

—血漿ミッドカイン・細胞周期調節因子 FBXW7 の臨床的意義—

(Exploration of Clinical Biomarkers of Breast Cancer Patients

—The Clinical Significance of Plasma Midkine Levels

and Cell Cycle Regulatory Ubiquitin Ligase FBXW7—)

指宿 睦子

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻乳腺・内分泌外科学

指導教員

岩瀬 弘敬 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻乳腺・内分泌外科学

安東 由喜雄 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻病態情報解析学

学位論文抄録

【目的】 近年、乳癌では癌組織から特定の遺伝子発現を解析し個別的に治療方針を決定する予後予測ツールが実用化され、臨床医にとって生物学的因子や遺伝子解析への知識が不可欠となっている。本研究では血漿ミッドカインレベルの診断バイオマーカーとしての意義、および細胞周期に関わるユビキチンリガーゼである FBXW7 の臨床的意義を見出すことを目的とした。

【方法】 血漿ミッドカインレベルは、正常人血漿 104 例、乳癌患者血漿 147 例（非浸潤性乳管癌 11 例、原発浸潤性乳癌 111 例、転移性乳癌 25 例）を対象に、ワンステップサンドイッチ EIA 法にて測定した。FBXW7 の解析では、原発浸潤性乳癌患者の腫瘍組織 186 例を用い、FBXW7 の発現レベルをリアルタイム RT-PCR 法、免疫組織学的染色で検討した。また Ki67, c-Myc, cyclin E の発現を同患者群で免疫組織学的染色を用いて検討した。種々の乳癌細胞株での FBXW7 の発現と RNAi を用いたノックダウン時の増殖能の変化により検証した。

【結果】 血漿ミッドカインレベルの検討では正常人より癌患者において有意に高値を認めた。癌患者内では浸潤性乳管癌の診断率が高かった。他の腫瘍マーカー(CEA, CA15-3, NCC-ST 439)と比較しても優れた癌検出率であった。FBXW7 の検討では、高核グレード、ホルモン受容体陰性と FBXW7 mRNA の低発現との相関関係を認め、mRNA 低発現は乳癌死について独立した予後因子として規定された。また Ki67, cyclin E は FBXW7 mRNA 低発現の患者群で発現増加を認めた。in vitro では FBXW7 ノックダウンによって増殖能の亢進と細胞周期の遷移を認めた。

【考察】 血漿ミッドカインレベルは他腫瘍マーカーと比較し原発性浸潤性乳癌の診断に有用であることが示された。また、FBXW7 発現低下により標的蛋白の蓄積が起り、増殖能を亢進させることによって悪性度に関与し、独立した予後規定因子としての臨床的意義を持つことが示された。

【結論】

血漿ミッドカインレベルの乳癌早期診断バイオマーカーとして有用である可能性が示された。また、乳癌における FBXW7 の予後規定因子および増殖マーカーとしての臨床的意義が示された。