

Vimentin as a poor prognostic factor for triple-negative breast cancer

山下, 奈真

<https://hdl.handle.net/2324/1398277>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（4）



氏名・(本籍・国籍)	やました な み 山下 奈 真 (東京都)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	医博甲第2624号
学位授与の日付	平成25年4月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系学府 医学専攻
学 位 論 文 題 目	Vimentin as a poor prognostic factor for triple-negative breast cancer (vimentin 発現はトリプルネガティブ乳癌における予後不良因子である)
論 文 調 査 委 員	(主 査) 教 授 小 田 義 直 (副 査) 教 授 田 中 雅 夫 教 授 岩 城 徹

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】トリプルネガティブ乳癌（TNBC）はエストロゲン受容体（ER）、プロゲステロン受容体（PR）およびヒト上皮細胞増殖因子受容体 2(HER2)がいずれも発現していない乳癌を指し、その遺伝的・分子的背景は多様性に富む。近年の研究により、TNBC と上皮間葉系移行（epithelial-mesenchymal transition; EMT）の関連が示唆されている。TNBC の予後因子、新規標的を探索するために、EMT の主要な因子とされる vimentin の発現解析を行った。

【対象・方法】九州大学消化器・総合外科にて手術を施行した術前薬物治療歴のない、特殊型を除く浸潤性乳管癌症例 659 例のうち TNBC90 を対象とした。vimentin の mRNA 及び蛋白発現を qRT-PCR、免疫組織化学染色にて解析した。

【結果】

Vimentin の mRNA の発現は basal 型乳癌細胞株(HS578T、MDA-MB231)で有意に高かった(図 1a,b)。免疫組織化学染色では vimentin は腫瘍細胞の細胞質に染色された(図 1c,d)。TNBC において vimentin の蛋白発現増加($p=0.0042$)を認めた(表 1)。また、vimentin 陽性例は若年者に多く($p=0.016$)、核グレードが高く $p=0.023$)、Ki67 index も高値であった($p<0.0001$)(表 1)。また TNBC において vimentin 陽性例は無再発生存($p=0.0058$)及び全生存($p=0.013$)においていずれも予後不良であった(図 2a,b)。多変量解析では vimentin 発現が無再発生存に対する独立した予後不良因子であった($p=0.043$)(表 3)。さらに、basal-like 型乳癌においても vimentin 陽性例は有意に低い無再発生存率($p=0.021$)、全生存率($p=0.017$)を示した(図 2c,d)。

【結論】vimentin 発現症例は TNBC の中でも増殖活性の高い形質に関連し、予後不良である。Vimentin 発現は TNBC において有用な予後予測因子と考えられる。

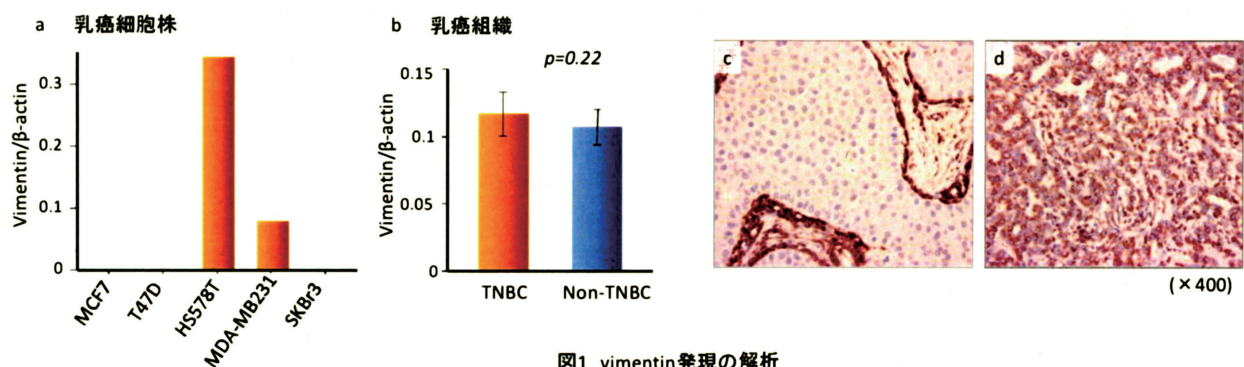


図1 vimentin発現の解析

表 1. vimentin 発現と臨床病理学的因子との関係

因子		Vimentin(n=187)		p-value
		陰性 (n=134)	陽性 (n=53)	
年齢(歳)	50 ≥	35 (26)	28 (53)	0.0006
	>50	99 (74)	25 (47)	
腫瘍径(cm)	≥2cm	80 (63)	29 (59)	0.69
	<2cm	48 (37)	20 (41)	
リンパ節転移	あり	54 (41)	20 (38)	0.76
	なし	78 (59)	32 (62)	
核グレード	1,2	75 (59)	23 (49)	0.25
	3	53 (41)	24 (51)	
Ki67 index (%) (mean±SD)		24.0±1.6	38.3±3.6	0.0006
ER	陽性	65 (49)	16 (30)	0.021
	陰性	69 (51)	37 (70)	
PR	陽性	52 (39)	15 (29)	0.19
	陰性	81 (61)	37 (71)	
HER2	陽性	24 (18)	5 (10)	0.13
	陰性	108 (82)	47 (90)	
分子サブタイプ	TN	50 (37)	32 (62)	0.0042
	Non-TN	84 (63)	21 (38)	

TN; triple negative トリプルネガティブ

症例数(%)

表 2 TNBC における vimentin 発現と臨床病理学的因子との関係

因子		Vimentin		p-value
		陰性 (n=50)	陽性 (n=32)	
年齢(歳)	50 ≥	12 (24)	16 (50)	0.016
	>50	38 (76)	16 (50)	
腫瘍径(cm)	≥2cm	30 (63)	18 (62)	0.97
	<2cm	18 (37)	11 (38)	
リンパ節転移	陽性	15 (31)	12 (39)	0.50
	陰性	33 (69)	19 (61)	
核グレード	1,2	24 (55)	7 (27)	0.023
	3	20 (45)	19 (73)	
Ki67 index(%) (mean±SD)		24.4±2.8	50.1±4.0	<0.0001
症例数(%)				

表 3. TNBC における RFS、OS に対する単変量解析、多変量解析 (Cox proportional hazard model)

因子	無再発生存				全生存			
	単変量		多変量		単変量		多変量	
	HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value
年齢 ≤50 vs. >50	1.42 (0.53-3.53)	0.47			1.39 (0.51-3.54)	0.51		
リンパ節転移 陽性 vs. 陰性	4.22 (1.70-11.3)	0.0020	5.95 (2.02-21.5)	0.0026	5.04 (1.94-14.6)	0.0009	8.62 (2.55-40.4)	0.0006
核グレード 1,2 vs. 3	1.33 (0.46-4.05)	0.59			1.03 (0.32-3.30)	0.96		
Ki67 index >30% vs. ≤30%	3.35 (1.14-12.1)	0.027	1.72 (0.54-6.59)	0.37	4.24 (1.31-18.9)	0.015	2.02 (0.55-9.80)	0.30
Vimentin 発現 陽性 vs 陰性	3.63 (1.41-10.5)	0.0074	3.27 (1.04-12.6)	0.043	3.33 (1.26-9.76)	0.015	3.28 (0.94-14.1)	0.063

HR; ハザード比、CI; 信頼区間

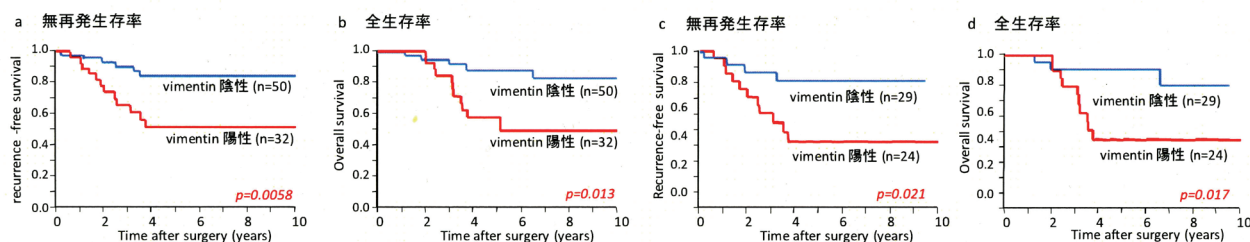


図2 vimentin発現と予後

論文審査の結果の要旨

トリプルネガティブ乳癌（TNBC）はエストロゲン受容体（ER）、プロゲステロン受容体（PR）およびヒト上皮細胞増殖因子受容体2（HER2）がいずれも発現していない乳癌を指し、その遺伝的・分子的背景は多様性に富む。近年の研究により、TNBCと上皮間葉系移行（epithelial-mesenchymal transition; EMT）の関連が示唆されている。申請者らはTNBCの予後因子、新規標的を探索するために、EMTの主要な因子とされるvimentinの発現解析を行った。九州大学消化器・総合外科にて手術を施行した術前薬物治療歴のない浸潤性乳管癌症例659例のうちTNBC90例を対象とし、vimentin mRNA及び蛋白発現をqRT-PCR、免疫組織化学染色にて解析した。細胞株ではvimentin mRNAの発現はbasal型乳癌細胞株（HS578T、MDA-MB231）で有意に高かった。臨床検体ではTNBCは非TNBCに比較してvimentinの蛋白発現を高頻度に認めた。TNBCにおいてvimentin陽性例は若年者に多く、核グレードが高く、Ki-67 indexも高値であった。さらにTNBCにおいてvimentin陽性例は無再発生存及び全生存においていずれも有意に予後不良であった。多変量解析ではvimentin発現が無再発生存に対する独立した予後不良因子であった。Basal-like型乳癌においてもvimentin陽性例は有意に低い無再発生存率および全生存率を示した。Vimentin発現症例はTNBCの中でも増殖活性の高い形質に関連し、予後不良であることよりvimentin発現はTNBCにおいて有用な予後予測因子と考えられる。

以上の結果はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員会合議の結果、試験は合格と決定した。