

令和 4 年 2 月

細谷恵子 学位論文審査要旨

主 査 藤 原 義 之
副主査 中 村 廣 繁
同 梅 北 善 久

主論文

Clinical significance of serglycin expression in human breast cancer patients

(ヒト乳癌患者におけるセルグリシン発現の臨床的意義)

(著者：細谷恵子、野坂加苗、坂部友彦、若原誠、大島祐貴、鈴木喜雅、中村廣繁、
梅北善久)

令和4年 ANTICANCER RESEARCH 42巻 279頁～285頁

参考論文

1. Subcellular localization of maspin correlates with histone deacetylase 1
expression in human breast cancer

(ヒト乳癌においてマスピンの細胞内局在はヒストンデアセチラーゼ1発現と相関する)

(著者：若原誠、坂部友彦、窪内康晃、細谷恵子、廣岡由美、万木洋平、野坂加苗、
塩見達志、中村廣繁、梅北善久)

平成29年 ANTICANCER RESEARCH 37巻 5071頁～5077頁

2. Response to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer judged by PERCIST -
multicenter study in Japan

(PERCIST判定した乳癌に対する術前化学療法への反応 - 日本での多施設共同研究)

(著者：北島一宏、中谷航也、山口和盛、中條正豊、谷淳至、石橋愛、細谷恵子、
森田敬裕、木下貴之、甲斐田勇人、三好康雄)

平成30年 European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 45巻
1661頁～1671頁

学 位 論 文 要 約

Clinical significance of serglycin expression in human breast cancer patients

(ヒト乳癌患者におけるセルグリシン発現の臨床的意義)

(著者：細谷恵子、野坂加苗、坂部友彦、若原誠、大島祐貴、鈴木喜雅、中村廣繁、梅北善久)

令和4年 ANTICANCER RESEARCH 42巻 279頁～285頁

セルグリシンは細胞内分泌小胞および貯蔵顆粒に存在する細胞内プロテオグリカンで、乳癌を含むいくつかの種類で発現し、悪性度を促進することが報告されている。免疫組織化学的手法によって、ヒト乳癌組織におけるセルグリシン発現を調査した研究は2つあるが、予後との関連は報告されていない。免疫組織化学を使用して乳癌患者におけるセルグリシン発現の予後への影響を検討した。

方 法

2008年1月から2015年12月の期間に鳥取大学医学部附属病院乳腺内分泌外科で外科切除が行われた浸潤性乳管癌348例を対象とした。術前治療施行、微小浸潤病変、両側同時多発、IV期などは除外した。免疫組織化学にてセルグリシンの発現を評価した。セルグリシンは細胞質染色を陽性とし、Allred score法を用いて評価した。セルグリシンの発現状態と臨床病理学的要因との関連はノンパラメトリック検定を使用して評価した。関連のある2つのカテゴリ変数がある場合、 χ^2 検定とFisherの直接確率検定を使用した。Kruskal-Wallis検定は、変数が3つまたは4つある場合に使用した。Welchのt検定はグループごとの比較に使用した。生存解析には無遠隔転移再発生存 (DMFS) と疾患特異的生存 (DSS) を用い、生存曲線はKaplan-Meier法でプロットして群間比較にはlog-rank検定を用いた。Cox比例ハザード回帰モデルを使用してDMFSおよびDSSに関連するいくつかの要因の単変量および多変量解析を実行した。

結 果

対象症例の年齢中央値は61.4歳、観察期間の中央値は92.3ヶ月であった。セルグリシン低発現は80症例 (23.0%) で観察され、高い組織学的グレード ($p=0.001$) およびER陰性

($p=0.013$) と有意に相関していた。トリプルネガティブタイプ (4.45 ± 2.22) のスコアは、ルミナルAタイプ (5.62 ± 1.64 , $p=0.011$) およびルミナルB (HER2陽性) タイプ (5.31 ± 1.67 , $p=0.030$) と比較して有意に低かった。log-rank検定ではリンパ節転移陽性乳癌患者においてセルグリシン低発現群はDMFS ($p=0.016$) とDSS ($p=0.016$) が有意に短いことが示された。DMFSにおける単変量解析はDMFSの短縮とセルグリシン低発現 ($p=0.023$)、大きな病理学的腫瘍径 ($p=0.024$)、高い組織学的グレード ($p=0.015$)、およびER陰性 ($p=0.036$) との間に有意な相関を示した。DMFSにおける多変量解析によると、大きな腫瘍径 (ハザード比=4.097; $p=0.028$) に加えセルグリシン低発現はDMFSに有意な影響を及ぼした (ハザード比=3.926; $p=0.017$)。DSSにおける単変量解析は、DSSの短縮とSRGN低発現状態 ($p=0.047$)、ER陰性 ($p=0.011$)、高い組織学的グレード ($p=0.044$) との間に有意な相関を示した。DSSにおける多変量解析ではセルグリシン低発現はER陰性 (HR=4.667; $p=0.021$) であることに加え、DSS (HR=3.968; $p=0.020$) に重大な悪影響が及ぶことが示された。

考 察

乳癌ではセルグリシンが攻撃的な表現型を促進し、*in vitro*で乳癌細胞に浸潤と転移をもたらすことが報告されている。本研究では過去の報告とは対照的にトリプルネガティブタイプのセルグリシンスコアは、ルミナルAタイプまたはルミナルB (HER2陽性) タイプと比較して有意に低かった。これらの不一致は使用抗体、免疫組織化学的方法、スコアリング方法、症例数の違いが原因の可能性もある。スコアリング方法の違いが結論に与える影響を調査するために、Li et al. によって記述されたスコアリング方法を使用して再評価したところ、セルグリシン低発現がリンパ節転移陽性乳癌患者の予後不良因子であるという結論は変わらなかった。セルグリシンは自発的な腫瘍増殖抑制因子として作用する可能性や、炎症細胞と癌関連線維芽細胞 (CAF) によっても合成され炎症性メディエーターの分泌に重要な役割を果たすことも報告されている。本研究では患者数が少なく、炎症細胞及びCAFでのセルグリシン発現が評価されなかった。多数の臨床サンプルを使用した炎症細胞およびCAFにおけるセルグリシン発現を評価するさらなる研究は、ヒト乳癌におけるセルグリシンの非常に複雑で多様な機能を明らかにするのに役立つ可能性がある。

結 論

セルグリシンの低発現がリンパ節転移陽性乳癌患者の独立した予後不良因子であることを実証した最初の研究である。より多くのコホートを用いたさらなる研究が必要だが、セルグリシン発現の免疫組織化学的検出がリンパ節転移陽性乳癌の攻撃的な表現型を予測す

るのに役立つ可能性があることを示唆している。