

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

大井 涼子

専攻分野：外科学

コース：乳腺・内分泌外科

指導教授：津川 浩一郎

主論文の題目：

Clinicopathological Significance of TARBP2, APP, and ZNF395 in Breast Cancer

(乳癌における TARBP2, APP および ZNF395 発現の臨床病理学的検討)

共著者：

Hiroataka Koizumi, Ichiro Maeda, Akira Noguchi, Shinobu Tatsunami, Tsuguo Iwatani, Hisanori Kawamoto, Koichiro Tsugawa, Masayuki Takagi

緒言

乳癌は女性に最も多くみられる悪性腫瘍である。早期診断や治療法の開発にもかかわらず、遠隔転移を有する乳癌患者の予後はいまだに不良である。

癌転移は多段階の遺伝子異常によって引き起こされ、microRNA は転移関連遺伝子の転写後調節機構に関与している。TARBP2 は microRNA のプロセッシングに関わる 2 本鎖 RNA 結合蛋白で、最近、Goodarzi らは乳癌細胞に過剰発現した TARBP2 が転移を促進している可能性を報告した。彼らはマウスモデルを用い、Alzheimer 病に関連する amyloid precursor protein (APP) と Huntington 病に関わる ZNF395 が通常は癌転移抑制因子として働き、乳癌では過剰発現した TARBP2 がこれらの遺伝子を不安定化することにより癌転移を促進する、という仮説を提唱した。しかし、この仮説に一致しない事象もいくつか報告され、ヒト乳癌組織を用いたさらなる検討が必要と考えられた。

今回我々は、浸潤性乳癌における TARBP2、APP および ZNF395 の発現状況を免疫組織学的に分析し、種々の臨床病理学的因子や患者予後との関連を検討した。

## 方法と対象

聖マリアンナ医科大学病院にて、2005年から2007年の間に手術を受けた浸潤性乳管癌（非特殊型）の女性患者200人（平均年齢56歳、27～87歳）を対象とした。

各組織から代表的腫瘍部と正常部を選び、パラフィンブロックより2-mmコアを切り抜いて tissue microarray を作製して薄切し、TARBP2、APP および ZNF395 に対する特異抗体を用いて免疫組織染色を行った。乳癌における免疫発現強度は、正常組織との対比により減弱、不変、増強の3群に分類した。

各蛋白質の免疫発現様式と臨床病理学的因子との関連については、Student *t* 検定あるいは $\chi^2$  検定で、全生存期間（OS）と無病生存期間（DFS）はKaplan-Meier 法と log-rank 検定で解析し、 $P < 0.05$  を統計学的有意差ありと判定した。

本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認3212号）の承認を得て行った。

## 結果

免疫染色の結果、TARBP2 は減弱群73例(36.5%)、不変群67例(33.5%)、増強群60例(30.0%)に、APP は減弱群48例(24.0%)、不変群86例(43.0%)、増強群66例(33.0%)に、ZNF395 は減弱群46例(23.0%)、不変群99例(49.5%)、増強群55例(27.5%)に分類された。TARBP2 増強群では、progesterone receptor (PR) 陽性例が有意に多く( $P=0.003$ )みられ、OS( $P=0.019$ )とDFS( $P=0.046$ )の短縮も認められた。APP 減弱群では組織学的高グレード例( $P=0.004$ )と estrogen receptor (ER) 陽性例( $P=0.042$ )が多くみられ、OSが延長( $P=0.021$ )していた。ZNF395 減弱群にはリンパ節転移陰性例( $P=0.043$ )が多かったが、患者予後との関連はみられなかった。APP と ZNF395 の同時減弱群(20例)と同時増強群(26例)を比較すると、増強群でDFSの有意な短縮( $P=0.020$ )がみられた。また、TARBP2 増強群におけるAPPあるいはZNF395の発現低下率とTARBP2非増強群におけるそれとの間には有意差はみられなかった。APP 増強群には進行病期例( $P=0.023$ )、ER陰性例( $P < 0.001$ )、PR陰性例( $P < 0.001$ )、HER2陽性例( $P=0.039$ )や triple negative 例( $P < 0.001$ )が多くみられ、OS( $P=0.032$ )とDFS( $P < 0.001$ )の短縮も認められた。ZNF395 増強群にはHER2陽性例( $P=0.049$ )が多かったが、患者予後との相関は認めなかった。

## 考察

Goodarzi らの報告に一致して、TARBP2 を過剰発現する乳癌患者の予後は対象群に比べて有意に不良であった。一方、彼らの仮説に反し TARBP2 過剰発現と APP あるいは ZNF395 の発現低下との間に有意な相関

は認めなかった。また、彼らは APP と ZNF395 の同時発現低下と予後不良との関連を示したが、今回の研究では逆に同時発現増加群で DFS の有意な短縮が認められ、この結果には APP がより深く関与することが明らかとなった。これらの矛盾には、分子発現の解析法の相違やコホートにおける intrinsic subtype の構成差などが関与する可能性が考えられた。

#### 結論

乳癌における TARBP2 あるいは APP の過剰発現と予後不良との有意な関連を示した。既報とは異なり、TARBP2 過剰発現と APP または ZNF395 の発現低下との間に明らかな関連はみられなかった。よって、APP と ZNF395 の乳癌における役割に関しては、今後のさらなる研究が必要と思われた。