

氏名	加藤 貴美
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第 7 3 5 号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	令和6年2月19日
論文題目	乳癌における中心体構成蛋白ペリセントリン異常発現の病理学的意義についての研究
審査担当専門委員	(主査) 浜松医科大学 名誉 梶村 春彦 教授 東京大学 教授 牛久 哲男 和歌山県立 教授 江幡 正悟 医科大学

### 審査の結果の要旨

申請者は、染色体不安定性や分裂異常に関連する中心体増幅とその指標とされているペリセントリンの発現の病理学的意義を特に、ヒト乳がんのうち最も悪性度の高いトリプルネガティブ型 (TNBC)55 例と、比較的予後の良い Luminal A-like 型のなかでも HER2 陰性、Ki-67 標識率 14%未満の例 (BC)55 例を比較して詳細に検討した。ペリセントリンの評価法として、凍結捺印標本を用いた免疫蛍光法で細胞全体を評価するものと、4ミクロンの厚さで切ったパラフィン包埋組織 (FFPE) で切片を免疫組織化学染色 (IHC) で計測するものとであらかじめ予備評価を行い、IHC 法で多数例を評価する正当性を確認してから臨床的情報と比較した。さらに核 DNA 量を Feulgen 反応によって測定する際にも FFPE を用いる計測法でも凍結検体を FISH で行ったデータと比較して十分に実態を反映することを確認してから多数例での臨床的比較へと進めた。

これらの詳細な比較の結果以下のことを明らかにした。1. 乳がんのサブタイプ別比較ではペリセントリン spot の「数/大きさ」、「大きさ」ともに TNBC の方が BC よりも高値であった。2. TNBC のなかでも高値群は低値群よりも核 DNA 量が多かった。3. TNBC 群と BC 群を合わせた 110 例では高値群は増殖指標 (核グレード, Ki-67 標識率) と相関しており、TNBC55 例のなかでもリンパ管侵襲との関連がみられた。4. 予後との関連では、TNBC 55 例では「数/大きさ」と「大きさ」の高値群は、各低値群よりも無再発生存期間と疾患特異的生存率が不良であり、Cox の単変量解析においても再発に関する有意な予後因子であった。「数/大きさ」、「大きさ」の高値群は、化学療法施行/未施行に関わらず低値群に比べ予後不

良の傾向を示した。5. 化学療法感受性についても「大きさ」の高値群ではタキサンを含むレジメン群がエピルビシンーシクロフォスファミド群に比べより予後良好であったのに対し、「大きさ」の低値群ではいずれのレジメンでも予後良好であった。

これらの結果から申請者はIHC法で計測可能な中心体増幅がTNBCの予後や化学療法感受性と関連することを初めてしめし、さらに別コホートでの validation も計画している。この知見は乳がんの予後や治療反応予測に実用性の高い診断法の開発にも結びつき、腫瘍学全体への寄与が期待される。よって本論文の学術的価値は高く、審査委員全員一致で、博士（医学）として合格と判定した。