

# 論文審査の要旨

報告番号	医論第 <b>1472</b> 号	氏名	義岡孝子
審査委員	主査	米澤 傑	
	副査	堂地 勉	夏越 祥次

## Aldehyde Dehydrogenase 1 Expression is a predictor of Poor Prognosis in Node-Positive Breast Cancers : a long-term follow-up study

(リンパ節転移陽性乳癌において *Aldehyde Dehydrogenase 1* 発現は予後不良因子である)

【目的】 Aldehyde dehydrogenase 1 (以下 ALDH1) は乳癌の癌幹細胞マーカーであると報告されているが、乳癌の予後因子であるというコンセンサスは得られていない。本研究では、①浸潤性乳管癌 (IDC) の原発巣と転移巣における ALDH1 発現と臨床病理学的因子 (年齢、腫瘍径、組織学的異型度、転移の有無など) 及び長期予後との関連、②非浸潤性乳管癌 (DCIS) における ALDH1 発現と臨床病理学的因子との関連を検討していた。

### 【対象および方法】

1) 対象：博愛会相良病院で手術された女性の原発性乳癌症例のうち、① 1993 年 1 月～1994 年 12 月に手術され、IDC と診断された 257 例の原発巣とリンパ節転移巣。手術時年齢の中央値は 52 才 (23～88 才)、観察期間の中央値は 120 ヶ月 (7～190 ヶ月) であった。②1990 年 12 月～2003 年 3 月に手術された DCIS と診断された 190 例。手術時年齢の中央値は 53 才 (30～91 才) であった。

2) 免疫組織化学的検索方法と評価：対象組織のホルマリン固定パラフィン切片を使い、ALDH1、Estrogen receptor (ER)、Progesterone receptor (PgR)、Human epidermal growth factor receptor type2 (Her2) について検索した。ALDH1 は細胞質に染色されている細胞が 1 個でもあれば陽性と判定した。ER、PgR は全腫瘍細胞の 10% 以上の核に染色されていれば陽性、HER2 は Hercep test score 3+ を陽性とした。

3) 統計学的解析方法：ALDH1 と臨床病理学的因子との相関は  $\chi^2$  乗検定、無再発生存期間、全生存期間は Kaplan - Meier 法、予後因子の多変量解析は Cox 比例ハザード分析を用いた。

### 【結果】

1) IDC では 26% が ALDH1 陽性で、腫瘍径、組織学的異型度、HER2 過剰発現との間に正相関を、ER、PgR 発現とは逆相関を認めた。一方、DCIS では、14% が ALDH1 陽性で、腫瘍径、組織学的異型度、ER、PgR 発現などの臨床病理学的因子との間に有意な相関は認めなかった。

2) IDC の ALDH1 陽性群の全生存期間は陰性群と比較して有意に短縮した。多変量解析でリンパ節転移の有無が最も強い危険因子であった。ALDH1 は全生存率に影響する弱い危険因子であった。

3) IDC のうちリンパ節転移陽性群に限定すると、ALDH1 陽性群の全生存期間は陰性群と比較して有意に短縮した。多変量解析では、ALDH1 発現は全生存率に影響する独立した危険因子であった。

4) IDC リンパ節転移陽性群で原発巣とリンパ節転移巣の両方の ALDH1 検索を行った結果、リンパ節転移巣での ALDH1 発現は全生存率に有意な影響を与えなかった。

【結論】 ALDH1 発現は、長期経過観察した IDC では全生存期間に影響する弱い危険因子であった。また、リンパ節転移陽性乳癌では、原発巣の ALDH1 発現は独立した予後不良因子であったが、リンパ節転移巣での ALDH1 発現は全生存期間で有意差をみなかった。本研究は、ALDH1 発現と長期予後 (10 年生存率) との関連を初めて明らかにし、免疫組織化学による ALDH1 発現の検索は乳癌の新しい予後予測マーカーとして期待できることを示唆した。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものとして判定した。