

Biological and clinicopathological implications of beta-3-N-acetylglucosaminyltransferase 8 in triple-negative breast cancer

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2020-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 岡崎, みさと メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002463

論文内容の要約

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	岡崎みさと
論文題名	Glycosyltransferases involved in malignant behaviors of triple negative breast cancer		
	トリプルネガティブ乳癌の悪性挙動に関与する糖転移酵素		

論文内容の要約 (1,000字~1,500字)

【目的】トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) はエストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、ヒト上皮増殖因子受容体2型の発現が欠如した亜集団である。腫瘍細胞の分子標的を持たないTNBC患者に対しては、初期治療として化学療法が用いられるが、しばしば急速な腫瘍増殖や遠隔転移、また早期再発などを認め、TNBC患者の約2/3は治療抵抗性で予後が悪い。また、増殖因子受容体やがん細胞の転移に関わる接着分子などを含むほぼすべての細胞表面分子が翻訳後修飾として糖鎖修飾を受けており、細胞増殖、アポトーシスの調節や細胞交通の制御などに関与することが知られている。我々はこの糖鎖に着目し、TNBC患者の予後に影響を及ぼしている糖鎖を同定し、予後不良となる機序を解明することで、難治性TNBCの予後改善を目的とした。

【方法】最初に乳癌のmRNA発現レベルに関するThe Cancer Genome Atlas (TCGA) のデータをcBioPortal websiteからダウンロードし、TNBC患者を検体情報より選別した。119個の糖鎖に関連する遺伝子のmRNA発現レベルと、全生存期間または無再発期間の関係を解析し、log-rank検定を実施した。この結果を別の公開データベースのKaplan-Meier (KM) Plotterで検証し、TCGAから得た結果と矛盾しない1つの糖転移酵素遺伝子に焦点を当てた。次にLehmannらによるTNBC-type4分類における各群における目的とした糖転移酵素のmRNA発現レベルを比較した。解析ソフトはいずれもRを用いた。次にTNBC患者由来の細胞株でB3GNT8発現レベルを定量した。更に術前化学療法を行っていない病理学的ステージIIAもしくはIIBのTNBC患者で術後2年以内の早期再発例5例と無再発生存例13例の手術検体を用いて抗B3GNT8ポリクローナル抗体で免疫染色を行ない、予後および臨床病理学的因子とタンパク発現レベルの比較を行った。

【結果】TCGAの検体情報が得られた817名中、TNBC患者は112名だった。119種類の糖鎖に関連するmRNA発現レベルのうちTNBCの予後に正または負に相関があった遺伝子を12種類同定した。KM plotterで検証を行い、TCGAの解析結果と一貫性をもって無再発生存期間と逆相関するB3GNT8に焦点を当てた。B3GNT8は、TNBCのLehmannらによる細分類の内、術前化学療法の奏効率がもっとも良好なbasal-like 1タイプで低く、比較的治療抵抗性のbasal-like 2, Mesenchymal, Luminal androgenタイプで有意に高かった。13種のTNBC細胞株を用いた定量的リアルタイムPCRでは、B3GNT8の発現は細胞株間で異なることが分かった。TNBC患者手術検体の抗B3GNT8抗体による免疫染色では、2-4ミクロンの点状の染まりを腫瘍細胞の細胞質により多く認め、正常乳管と比較して極性が失われていた。染色強度とTNBC患者の臨床病理学的因子および予後との関連について更に検討を行っている。

【考察】公開データベースであるTCGAとKM plotterを用いた解析で求めたTNBC患者の予後に関連する遺伝子B3GNT8について、臨床検体と培養細胞を用いてその重要性を解析した。免疫系など微小環境がある生体内では、本遺伝子の働きが細胞実験とは異なる可能性を考慮し、組織検体の症例を追加し、治療抵抗性TNBCにおけるB3GNT8発現の臨床病理学的意義を明らかにしたい。