

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2545 号

TP53 signature score predicts prognosis and immune response in triple-negative breast cancer

TP53 シグネチャーは、トリプルネガティブ乳癌における予後および腫瘍免疫環境を予測する

大西 舞 (おおにし まい)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) では、術前化学療法における病理学的完全奏効 (pCR) が予後良好の因子とされているが、pCR であったとしても再発をきたし、分子生物学的なバイオマーカーについての検討は少ない。TP53 signature score は 33 の遺伝子群からなる遺伝子発現プロファイルであり、早期乳癌全体での予後予測能があると報告されている。今回、TNBC の中で TP53 signature score の予後予測に関して検討を行った。公共データベースから臨床病理学的データおよびマイクロアレイの発現データが利用可能であった症例を METABRIC から 1905 例、TCGA からは TNBC50 例抽出し、また自施設より NAC を行った TNBC のうち、RNA 抽出が可能であった 60 例に関して nCounter を用いて発現値の解析を行った。

METABRIC で各サブタイプでの比較を行ったところ TNBC で最も TP53 signature score が高かった ( $p < 0.01$ )。各データセットで TP53 signature score を計算し、各中央値をカットオフとして high TP53sig と low TP53sig に分けて検討を行った。自施設および METABRIC いずれも high TP53sig は予後不良な傾向が見られた ( $p = 0.583$ ,  $p = 0.196$ )。さらに術前化学療法の治療効果 (pCR vs non-pCR) と TP53 signature score (high vs low) を組み合わせて検討を行うと、術前化学療法の治療効果に関わらず high TP53sig で予後が不良であり 4 群では統計学的な有意差がみられた ( $p = 0.0439$ )。TP53sig が high vs low で発現変動解析を行ったところ「細胞分化」と「自然免疫応答」に関連する遺伝子が多く認められ、腫瘍免疫の状態を評価する TIDE を用いて high TP53 signature を評価したところ免疫療法へのレスポンスが良い特徴を示した。術前化学療法の治療効果と TP53 signature score を組み合わせることで TNBC においても予後不良群を予測することができ、また、TP53 signature score は予後予測のみならず、免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子としての有用性が示唆された。