

令和元年6月10日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08701

研究課題名(和文) 乳癌発生過程の多様性に関する病理学的アプローチ

研究課題名(英文) Histopathological analysis for the heterogeneity of pathogenesis in breast carcinomas

研究代表者

森谷 卓也 (Moriya, Takuya)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：00230160

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：乳がんはホルモン受容体やHER2遺伝子などの現れにより様々なタイプがあることが知られ、それぞれ薬物治療の選択も異なる。がんのタイプごとにその発達過程が解明できれば、早期発見・早期治療にも役立つ貴重な情報となりうる。そこで、初期の癌とみなされる上皮内癌(非浸潤性乳管癌)と5mm以下の初期浸潤癌症例を収集し、免疫組織染色を施し検討した。3種類の物質で、がんの悪性度による差が発見され、がんの特性を早期に認識できるマーカーになりえると考えられた。また、いわゆる前がん病変は、ホルモン受容体陽性乳がんについてのみ提唱されているが、他の種類では十分な研究がなされていない点を指摘し、総説を書籍として出版した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

様々ながんにおいて、がんになる前の状態に関する研究がなされているが、乳がんについては、前がん病変の存在や意義は十分に解明されていない。また、がんと良性病変の中間的な病変の研究は、主にホルモン受容体陽性乳がんに関するものでなされており、より悪性度が高いとされるホルモン受容体陰性乳がん(HER2型やトリプルネガティブ型)についてはほとんど明らかにされていない。そこで、早期に発見されたがん細胞自体の悪性度が高い乳がん症例を収集し、新しいマーカーを用いて特徴を探る研究を行った。今後は、がんを取り巻く環境におけるそれらの発現等を調べ、早期に高悪性度がんを発見する手がかりをつかみたい。

研究成果の概要(英文)：Breast carcinomas are pathologically heterogeneous diseases, according to the hormone receptor status and HER2 status. If the pathogenesis of tumor development among different biological characters will be clarified, it will be quite informative for early detection and treatment. So, we have collected noninvasive (in situ) and early invasive carcinomas, and analyzed pathologically using immunohistochemical procedures. We have detected 3 markers which are different among various grade of diseases. In addition, so-called precancerous status in breast cancers are only discussed for hormone receptor positive cases. It is necessary to study others, and this had been pointed out in publish a book.

研究分野：人体病理学

キーワード：乳癌 病理 前癌病変 早期癌 非浸潤癌 免疫組織化学 初期浸潤癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦女性の乳癌患者数は著しく増加しており、年間の新規患者が89,400人、死亡者数が13,400人と推計され、女性の12人に1人程度が生涯のうちに乳癌を発症するといわれている。現在、乳癌の確たる原因は解明されておらず、その発生を予防する決定的な手段は得られていない。従って、検診による早期発見・早期治療を実践することが重要視されている。

乳癌が発生した場合には、腫瘍の大きさ(浸潤径)、リンパ節転移や遠隔転移など、癌の広がり(ステージ)が予後に直結する。また、それ以外にも、癌細胞自体の特性が治療法や予後推定のために極めて重要であることが明らかにされている。すなわち、核グレード、ホルモン受容体発現、HER2/neu 遺伝子過剰発現などが、日常の病理診断で検索を行なわれており、特に、分子生物学的観点を病理組織診断に投影させた内因性サブタイプ分類は、薬物治療効果推定や予後因子との関連性の観点から重視されている。一般的には、乳癌を早期に発見し治療を行うことは、乳癌の予後を改善するためにも極めて重要と考えられる。それは、多くの場合に検診を含めて画像診断(マンモグラフィ、超音波検査)によってもたらされるが、同時に生検等による病理組織学的な裏付けが必要である。さらに、癌予防の観点からは、もし癌の前段階(前癌病変や、癌のリスク病変)の状態が臨床的に(画像発見など)とらえられた生検組織から、癌に進展していく様子を推定することができれば、臨床的に大きな福音となることは間違いないと思われる。

しかし、乳癌自体は病理形態学的に極めて多彩であるため、その前癌状態も一定のものとは考え難い。例えば、グレードの異なる癌は異なる過程を経て発生すると推測されており、低異型度の癌と高悪異型度の癌では癌発生の過程が異なるものと考えられる。リスク病変ないし前癌と考えられている異型乳管過形成は、低異型度の癌との関連性が指摘されてはいるが、高異型度癌とはおそらく関連性は乏しい。このような、症例・異型度ごとのバイオロジーの差については、概念的にはある程度認識されているものと思われるが、このことを明確に述べた書籍や文献は乏しく、網羅的に解析を行った研究もみられないのが実情と思われた。

2. 研究の目的

本研究では、発生に至る過程における、乳腺上皮の病理形態の多様性・多彩性について解析し、日常の病理診断基準に還元するとともに、新しい観点から、癌が発生し進行してゆく過程を明らかにしてゆくことを目的とした。

3. 研究の方法

【研究1】 integrin v 6 (以下 Integrin) は、組織の発達・損傷・創傷治癒などで発現が増すと考えられている。浸潤径5mm以下の早期乳管癌では、付随する非浸潤成分の筋上皮に高発現し、高度核異型、HER2陽性、MMP-9発現低下に関与していた。そこで、非浸潤性乳管癌(DCIS)における発現を検討した。DCIS手術76例について integrin と MMP-9 に対する免疫組織染色を施行し、結果を DCIS の核異型度、van Nuys Group、ER・PgR・HER2 と比較した。

【研究2】 浸潤性乳癌においてその悪性度と相関すると因子として知られている2つの物質；EZH2 (Enhancer of zeste homolog 2) および IDO1 (indoleamine 2,3-dioxygenase 1) の、早期乳癌における発現の特徴を明らかにし、乳癌発生過程の多彩性に関する理解の一助とする目的で、浸潤径5mm以下の早期浸潤癌78例および非浸潤性乳管癌77例の155例を用いた。全例女性、年齢分布は20~87歳(中央値51.0歳)。抗EZH2(11/EZH2)と、抗IDO1のモノクローナル抗体(ab55305)を用いて免疫組織染色を行った。EZH2は核に発現し、陽性率10%以上を陽性、IDO1は細胞質に発現し、中等度以上の発色が10%以上の領域に見られたものを陽性とした。染色結果を他の臨床病理学的因子と比較した。

4. 研究成果

【研究1】 Integrin は全例で腫瘍部乳管の筋上皮細胞に発現していた。高発現は52例(68.4%)で、高度核異型と van Nuys Group3 と有意に相関を示した($p < 0.05$)が、MMP-9発現(35例;46.1%)とは相関はなかった。27例(35.5%)は癌細胞自体にも発現していた。初期浸潤癌76例における integrin 高発現は51例(67.1%)で DCIS も同程度であった。従って、従来推測されていた如くその高発現が浸潤癌への進展に関与する予後因子となり得るか検討の余地がある。MMP-9は浸潤径増大とともに発現の程度が増す結果を得ており、DCISにおける乳管周囲間質での発現は初期浸潤癌周囲間質(75.0%)より低率($p < 0.01$)だが、発現の局在についてさらに検討を要すものと思われた。

【研究2】 EZH2 は中75例(48.4%)、IDO1陽性は53例(34.2%)が陽性であった。EZH2は核異型の強さ、HER2過剰発現と正の相関を、ERおよびPgRの発現とは負の相関を認めた($p < 0.001$)。それらは浸潤癌成分の有無で分けても同様の結果であった。IDO1は核異型高度の症例で低発現傾向を示すが、有意差は得られず、他の因子とも有意な相関を認めなかった。EZH2は早期乳癌においても、悪性度の高い症例で高発現を示す傾向があり、乳癌診療の個別化に向けたマーカーの一つとなりうる可能性が示唆された。IDO1については今回の検討ではその意義を十分に見

出すことはできなかったが、腫瘍免疫に関わる因子など、パラメーターを増やして検討することも必要と思われた。

【書籍出版】前癌病変 非浸潤癌（上皮内癌） 浸潤癌に至る過程については、乳癌の核異型度やバイオマーカー発現（ホルモン受容体、HER2 発現）の状況により多彩であるものと予測されるが、これまでの学問体系においてはホルモン受容体陽性乳癌に関する過程のみが述べられており、今回明らかにした高悪性度乳癌、ホルモン非依存性乳癌においては十分な検討がなされていない。そこで、次の研究へのステップとして、乳癌の発生過程に関する総説を作製し性乳癌に関する過程のみが述べられており、今回明らかにした高悪性度乳癌、ホルモン非依存性乳癌においては十分な検討がなされていない。そこで、次の研究へのステップとして、乳癌の発生過程に関する総説を作製し、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌と合わせ、書籍として出版した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

1. 森谷卓也, 稲吉貴絵, 鹿股 直樹: 乳腺非浸潤癌の病理. 外科 2016;78(7):690-694.
2. 森谷卓也: Claudin-low 型について教えてください. CANCER BOARD of the BREAST 2017;3(1):26-27.
3. 森谷卓也: 微少浸潤癌について教えてください. CANCER BOARD of the BREAST 2018;4(1):27-28.
4. 森谷卓也, 西村広健: 良性上皮性腫瘍および異型上皮内病変. 病理と臨床 2018;36(9):859-864.

〔学会発表〕(計 4 件)

1. 森谷卓也, 鹿股直樹, 紅林淳一, 鈴木 貴: 乳癌の初期浸潤メカニズム解明に関する免疫組織学的検討. 第 24 回日本乳癌学会学術総会(東京)(2016.6.17)
2. 森谷卓也, 稲吉貴絵, 鹿股直樹: 非浸潤性乳管癌における integrin $\alpha 6$ の発現に関する免疫組織学的検討. 第 106 回日本病理学会総会(東京)(2017.4.29)
3. 森谷卓也: 病理診断の課題と展望. 浸潤性乳癌の内因性サブタイプ分類、現状と展望. 第 26 回日本乳癌学会総会(京都)(2018.5.16)
4. 森谷卓也, 鹿股直樹, 紅林淳一, 鈴木 貴: 早期乳癌における EZH2, IDO1 の発現に関する病理学的検討. 第 26 回日本乳癌学会学術総会(京都)(2018.5.17)

〔図書〕(計 1 件)

1. Moriya T, ed.: Pathology of female Cancers: Precursor and early-stage breast, ovarian and uterine carcinomas. Springer, 2018.8 (Moriya T: Development of breast carcinoma in relation to the intrinsic subtype. pp73-80.)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年:

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

川崎医科大学 病理学 <https://m.kawasaki-m.ac.jp/pathology/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：鈴木 貴

ローマ字氏名：Takashi Suzuki

所属研究機関名：東北大学

部局名：医学（系）研究科（院）

職名：教授

研究者番号（8桁）：10261629

研究分担者氏名：紅林 淳一

ローマ字氏名：Junichi Kurebayashi

所属研究機関名：川崎医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号（8桁）：10248255

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：鹿股 直樹

ローマ字氏名：Naoki Kanomata

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。