

令和 元 年 6 月 10 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K21374

研究課題名(和文)多角的分子病態解析によるトリプルネガティブ乳癌細分化に基づく治療戦略構築への挑戦

研究課題名(英文)Challenges to the construction of therapeutic strategies based on triple negative breast cancer molecular subtypes by clinicopathological and morphological features.

研究代表者

増田 紘子(Masuda, Hiroko)

昭和大学・医学部・助教

研究者番号：90549875

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝子、分子レベルの細分化に、病理形態学的評価を加えることで、より広く臨床応用が可能となると考え、研究を行ったが、実際個々のサブタイプを病理形態学的評価のみで細分化することは困難であった。病理形態学的評価を加えることで、より明確に予後や治療効果が判断できないかと考え、自施設を含む4施設から術前化学療法(NST)前および後のTNBC腫瘍の対のサンプルを集め、Pan-Pacific TNBCコンソーシアムデータセットを作成し検討した。結果、形態学的検査とゲノム検査を組み合わせることで、NST後に残存病変を有するアポクリン陽性TNBC腫瘍患者の予後をより明確に判断できる可能性を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

標的治療が確立しておらず、生物学的にもheterogeneousな乳癌の総称であるとも考えられるTNBCにおいて、生物学的特徴に沿った細分化は必要不可欠であり、本研究では病理形態学的、そして分子レベルでの細分化を組み合わせることによって、よりhomogeneousな患者群の選択が可能となり、明確な予後予測に役立つ可能性が見いだされた。今後細分化された患者群に対する新規治療の可能性も開かれた。

研究成果の概要(英文)：We created the Pan-Pacific TNBC Consortium dataset, which contains paired samples of matched pre and post-NST TNBC tumors from 4 institutions. All patients received NST and did not have a pathological complete response (pCR). And we hypothesized that defining the apocrine-featured TNBC by morphology and molecular subtype predict the prognosis of patients with residual disease after NST. Results are following. 1. Apocrine differentiation positivity was associated with LAR subtype ( $P = 0.00026$ ). 2. Apocrine differentiation status was associated with the LAR subtype and good prognosis in patients without pCR after NST. 3. LAR subtype alone did not predict RFS. However, LAR tumors with apocrine differentiation were associated with improved prognosis compared with LAR tumors without apocrine differentiation. Using a combination of morphologic and genomic testing may be helpful in determining the prognosis of patients with apocrine-positive TNBC tumors who have residual disease after NST.

研究分野：乳がん

キーワード：TNBC heterogeneity classification target therapy mRNA profiling

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

## 1. 研究開始当初の背景

乳癌はその生物学的特徴により、いくつかのサブグループに分けることが治療方針を決定する上で重要であり、術前薬物療法を通じて、それぞれのグループの現標準治療による治療効果にも差があることがわかっている。その中で、トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) と呼ばれるグループは、その名の通り、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、HER2 などの特徴的な遺伝子の発現を認めない、その他の乳癌の寄せ集めともいえるグループである。それぞれの生物学的特徴を象徴する遺伝子が未だ発見されておらず、よって、ホルモン療法や抗 HER2 療法などの、分子標的薬の恩恵も受けることの出来ない、化学療法のみが有効と考えられるグループである。殺細胞性薬剤による術前化学療法にて 30%程度の完全奏効率を得る一方で、化学療法期間中の進行増悪例も多く、再発率が高く、若年者に多いとされるこのトリプルネガティブ乳癌において、細分化を行うことで、それぞれの生物学的特徴を理解し、その特徴を踏まえた治療戦略、分子標的薬を開発することは必須である。

## 2. 研究の目的

(1)トリプルネガティブ乳癌において、複数のモダリティを用いて行う網羅的遺伝子解析で導かれ、かつ治療面における臨床の有用性を確認した各 subtype を同定、確立し、それらを対象として、それぞれの組織形態学および組織化学的特徴を明らかにする。

(2)上記 1 の解析に基づき、網羅的遺伝子解析による分類との相関が高く、さらに簡便かつ実践的で臨床現場において導入しやすい病理組織学 / 組織化学的分類 (病理 subtype) を確立する。

## 3. 研究の方法

2011 年から昭和大学乳腺外科にて術前化学療法および手術治療を受けた TNBC 患者のうち、病理学的完全奏功 (pCR) が得られず、かつ、昭和大学に術前術後両方のサンプルが保管されている約 50 人の診断時、手術時組織標本を収集し、MDA にて mRNA アレイ解析 (新技術の応用にてホルマリン検体を使用可能とする)、NGS、RPPA による包括的遺伝子解析を行う。と同時に、共同研究施設である The University of Texas, MD Anderson Cancer Center (USA), King Chulalongkorn Memorial Hospital (Thai), Asan Medical Center (Korea) 3 施設からもサンプルの提供を頂き、コンソーシアムデータ set を作成。それらの患者の病理検体のサブタイプ別の特徴; 腫瘍組織形態・リンパ球浸潤の有無及び程度・腫瘍背景の間質の性状などの検討を行う。

## 4. 研究成果

遺伝子、分子レベルの細分化に、病理形態学的評価を加えることで、より広く臨床応用が可能となると考え、研究を行ったが、実際個々の molecular サブタイプを病理形態学的評価のみで細分化することは困難であった。病理形態学的評価を加えることで、より明確に予後や治療効果が判断できないかと考え、自施設を含む 4 施設から術前化学療法 (NST) 前および後の TNBC 腫瘍の対のサンプルを集め、Pan-Pacific TNBC コンソーシアムデータセットを作成し検討した。結果、形態学的検査とゲノム検査を組み合わせることで、NST 後に残存病変を有するアポクリン陽性 TNBC 腫瘍患者の予後をより明確に判断できる可能性を認めた。

## 5. 主な発表論文等

研究内容の一部となった論文 (先行研究) が以下であり、本研究結果に対する主論文は現在作成中である。

Reverse phase protein array identification of triple-negative breast cancer subtypes and comparison with mRNA molecular subtypes.

Masuda H, Qi Y, Liu S, Hayashi N, Kogawa T, Hortobagyi GN, Tripathy D, Ueno NT.

Oncotarget. 2017 Jul 31;8(41):70481-70495.

〔雑誌論文〕 (計 1 件)

〔学会発表〕 (計 6 件)

(1) Apocrine morphology and luminal androgen receptor (LAR) molecular subtype predict prognosis of patients with residual triple-negative breast cancer (TNBC) after neoadjuvant chemotherapy

San Antonio Breast Cancer Symposium 2018.

Poster Presentation, San Antonio, USA, 4-8/Dec/2018

(2) Molecular subtypes of triple-negative breast cancer (TNBC) tumor samples obtained before and after neoadjuvant systemic therapy (NST) and relationship between immunomodulatory (IM) gene signature and intensity of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs)

ASCO Annual Meeting 2018

Poster Presentation, Chicago, USA, May-June/2018

(3) Comparison of molecular subtypes of triple-negative breast cancer derived from reverse-phase protein arrays and mRNA analysis  
Asian Breast Cancer Society Global Breast Cancer Conference,  
Poster, Seoul, Korea, 5/Apr-7/Apr/2018

(4) Identify Triple Negative Breast Cancer Subtypes Using Reverse Phase Protein Arrays(RPPAs)  
Asian Breast Cancer Society Global Breast Cancer Conference,  
Poster, Jeju Island, Korea, 28/Apr-30/Apr/2016

(5) SY27-2 The development of TNBC treatment through overcoming heterogeneity Hiroko Masuda( Department of Surgical Oncology, Showa University Hospital ) TNBC の heterogeneity を考慮した治療開発 増田 紘子 ( 昭和大学病院 乳腺外科 )  
第 16 回日本臨床腫瘍学会学術総会 シンポジウム 2018 年

(6) DP-2-23-1 Reverse phase protein array(RPPA)とmRNA Microarray による Triple negative breast cancer subtype の比較  
昭和大学医学部 乳腺外科 増田 紘子  
第 26 回日本乳がん学会学術総会 2018 年 5 月

〔図書〕(計 0 件)

〔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

## 6 . 研究組織

(1)研究分担者  
研究分担者氏名：  
ローマ字氏名：  
所属研究機関名：  
部局名：  
職名：  
研究者番号(8桁):

(2)研究協力者  
研究協力者氏名：  
Kenichi Harano, Department of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center

Hospital East, Chiba, Japan

Sakiko Miura, Department of Pathology, Showa University, Tokyo, Japan  
Yuko Hirota, Department of Pathology, Showa University, Tokyo, Japan  
Oi Harada, Department of Pathology, Showa University, Tokyo, Japan  
Yuki Matsunaga, Department of Breast Surgical Oncology, Showa University, Tokyo, Japan  
Seigo Nakamura, Department of Breast Surgical Oncology, Showa University, Tokyo, Japan  
Ying Wang, Department of Bioinformatics, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA  
Arvind Rao, Department of Bioinformatics, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA  
Naoto T Ueno, Morgan Welch Inflammatory Breast Cancer Program, Department of Breast Medical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA  
Savitri Krishnamurthy, Department of Pathology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA  
Bora Lim, Morgan Welch Inflammatory Breast Cancer Program, Department of Breast Medical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA  
Anita L. Wood, Department of Pathology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA  
Anthony Lucci, Department of Breast surgical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA  
Napa Parinyanitikul, Chulalongkorn University/King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand  
Hee Jin Lee, Asan Medical Center, Department of Pathology, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea  
Gyungyub Gong, Asan Medical Center, Department of Pathology, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea  
Robert S. Seitz, Insight Genetics, Inc., Nashville, TN, USA  
Stephan W. Morris, Insight Genetics, Inc., Nashville, TN, USA  
David R. Hout, Insight Genetics, Inc., Nashville, TN, USA

ローマ字氏名：

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。