

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08579

研究課題名（和文）糖代謝を標的とした治療抵抗性乳癌に対する新規分子標的治療薬の開発

研究課題名（英文）Research on novel therapeutic methods for breast cancer based on glucose metabolism

研究代表者

遠山 竜也（Toyama, Tatsuya）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・教授

研究者番号：30315882

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：乳癌症例を対象にFBP1遺伝子mRNA発現と臨床病理学的因子および予後との検討を行った。FBP1低発現群においてDFSおよびOSが短い傾向を認めたものの有意差には至らなかった。腋窩リンパ節転移陽性症例と陰性症例に分けて検討した結果では、腋窩リンパ節転移陽性症例でFBP1発現が高く、腋窩リンパ節転移陽性症例において、DFS、OSともFBP1低発現症例で有意に予後不良であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

FBP1がトリプルネガティブ乳癌の化学療法抵抗性に影響しているのではないかと仮説のもと本研究が計画したが、FBP1発現とトリプルネガティブ乳癌に対する化学療法の効果に関連は認めなかった。しかし、腋窩リンパ節転移陽性症例でFBP1発現と予後に強い相関を認めたため、その原因について検討する予定である。

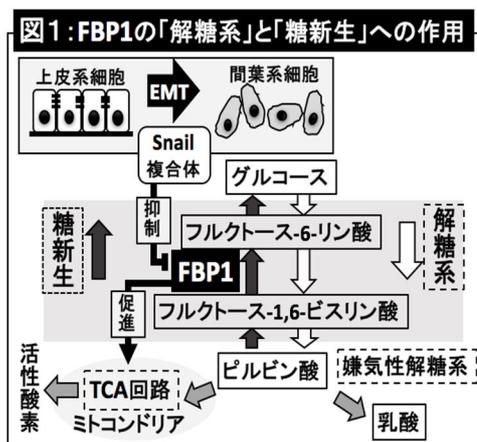
研究成果の概要（英文）：We investigated the relationship between FBP1 mRNA expression and clinicopathological factors or prognosis in breast cancer patients, and found a trend toward shorter DFS and OS in low FBP1 mRNA patients. FBP1 expression was higher in patients with positive axillary lymph nodes, and both DFS and OS were significantly worse in patients with positive axillary lymph nodes than in patients with low FBP1 expression.

研究分野：乳癌

キーワード：乳癌 FBP1

1. 研究開始当初の背景

乳癌は日本人女性が最も多く罹患する悪性疾患であり、死亡数も増加の一途を辿っている。特に、エストロゲン・レセプター (ER) 陰性 / プロゲステロン・レセプター (PgR) 陰性 / HER2 陰性の、いわゆる「トリプルネガティブ (TN) 乳癌」は、悪性度が高く、乳癌のなかで最も予後不良である。加えて、化学療法以外に治療手段がないため、乳癌のなかで最も治療満足度が低く、有効な分子標的治療薬の開発が急務となっている。



最近、「解糖系」の逆経路である「糖新生」と、TCA 回路を促進する FBP1 (フルクトース-1,6-ビスフォスファターゼ) の発現低下が、乳癌の増殖に関与していることが報告された (図 1)。

図 1 のように、正常細胞は、ピルビン酸を、主にミトコンドリアの「TCA 回路」で利用するが、低酸素環境においては「嫌気性解糖系」を利用する。一方、癌細胞は、酸素の有無に関係なく「嫌気性解糖系」を利用することが知られている。癌細胞は、「嫌気性解糖系」を利用することで、「TCA 回路」によって発生する活性酸素の産生を抑え、その結果、アポトーシスを回避する。化学療法は癌細胞のアポトーシスを誘導することから、この癌細胞の特殊な代謝は、化学療法への抵抗性に関与すると考えられている。

FBP1 の発現抑制のメカニズムは、上皮間葉転換 (EMT: epithelial-mesenchymal transition) を誘導する因子が複合体を作って、FBP1 遺伝子のプロモーター領域をメチル化することが原因である (図 1)。EMT は、乳癌の浸潤・転移における重要なステップであり、トリプルネガティブ (TN) 乳癌において、高頻度に観察される。

TN 乳癌は、FBP1 発現を抑制することで、「TCA 回路」を抑制する一方、「嫌気性解糖系」を亢進させて、自らの増殖に有利な環境を作り出していると考えられている。

2. 研究の目的

本研究では、治療満足度の最も低い TN 乳癌に対する化学療法抵抗性の克服を目指した、FBP1 を標的とする新規治療法の開発を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 対象患者と腫瘍組織: 1992 ~ 2008 年の間に当院にて手術を施行した原発性乳癌 625 例の乳癌組織を用いて FBP1 mRNA の発現解析を施行した。これらの症例のフォローアップ期間中央値は 9.0 年 (1.0-194.4 ヶ月) であった。

(2) 定量的 RT-PCT 法: mRNA 発現解析は、7500 Fast Real-time PCR System を用いて、TaqMan Gene Expression Assays を使用して行った。

(3) エストロゲン受容体 (ER)、プロゲステロン受容体 (PgR)、HER2 に対する免疫組織化学法: パラフィン包埋標本ブロックを用いて、ER、PgR、HER2 のタンパク発現の解析を行った。ER、PgR の発現の評価は、Allred 法にて行った。HER2 発現は、HercepTest スコア法を用いて評価した。

(4) 統計解析: 生存曲線は、Kaplan-Meier 法にて解析し、log-rank テストにて評価した。無病生存期間 (DFS: disease-free survival) について、もし患者が無再発で生存している場合は最終来院日をもって「打ち切り」とした。全生存期間 (OS: overall survival) については、患者よび Fisher's exact probability test にて行った。また、単変量および多変量解析は、Cox 比例ハザードモデルを用いて行った。統計解析ソフトは、R を使用した。

4. 研究成果

(1) FBP1 mRNA 発現と臨床病理学的因子との相関:

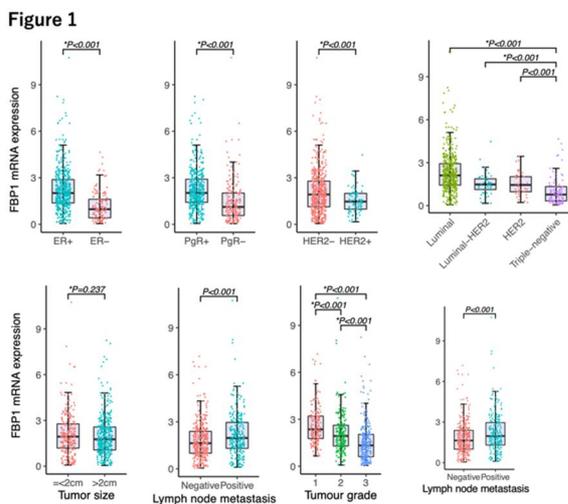
まず最初に、FBP1 mRNA 発現レベルと乳癌の予後について検討した。対象とした乳癌症例は 625 例。Table 1 および Figure 1 に示したように、FBP1 低発現症例は、組織悪性度が高く、ER 陰性で、PgR 陰性、HER2 陽性の割合が高かった。腋窩リンパ節転移陰性症例で低発現症例が多かった。また、乳癌のサブタイプ別での検討では、ER / PgR 陽性のルミナルタイプと比較し

て、トリプルネガティブ乳癌で FBP1 の発現が低いことが確認された。

Table 1
Association between FBP1 mRNA expression and clinicopathological characteristics breast cancer patients in the NCU cohort

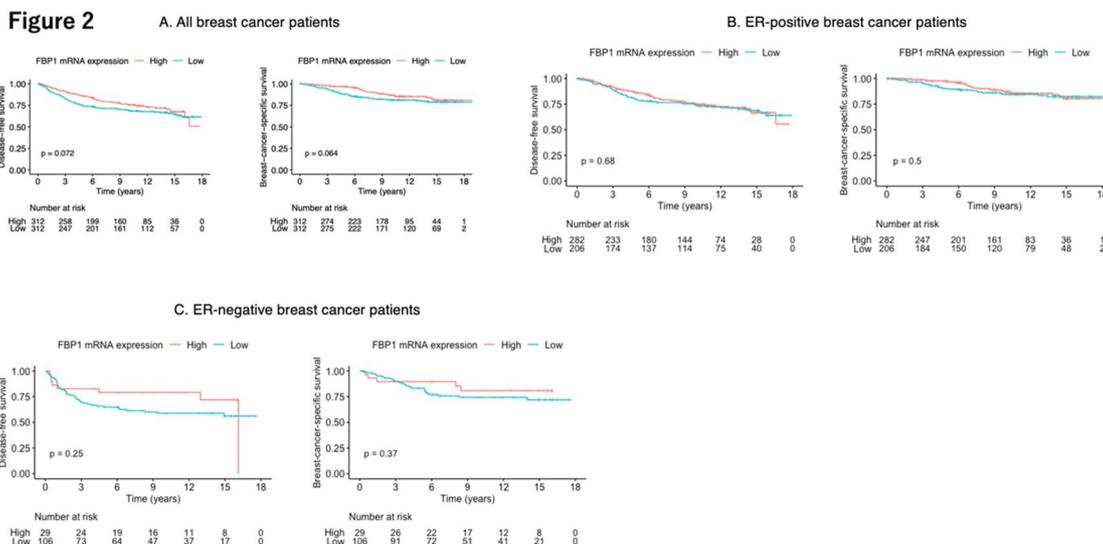
	All patients		FBP1 mRNA expression		P value
	n (%)	n (%)	High	Low	
Patients	625	313	312	312	
Mean ± SD (y.o.)	56.2 ± 13.3 (25-94)	57.2 ± 13.2 (28-92)	55.3 ± 13.3 (25-94)		0.067
Gender					0.249
Male	2 (1)	0	2 (1)		
Female	623 (99)	313 (100)	310 (99)		
Menopausal status					0.416
Pre	261 (42)	186 (59)	171 (55)		
Post	357 (57)	127 (41)	134 (43)		
Unknown	7 (1)	0	7 (2)		
Histology					0.009*
IDC	554 (89)	276 (88)	278 (89)		
ILC	28 (4)	21 (7)	7 (2)		
Others	43 (7)	16 (5)	27 (9)		

FBP1, SD standard deviation, IDC invasive ductal carcinoma, ILC invasive lobular carcinoma.
*P<0.05 was considered statistically significant

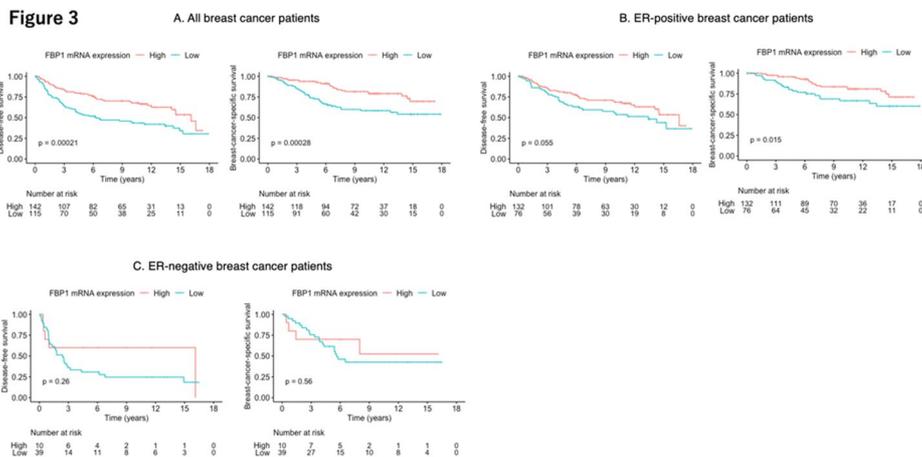


(2) FBP1 mRNA 発現と乳癌の予後 :

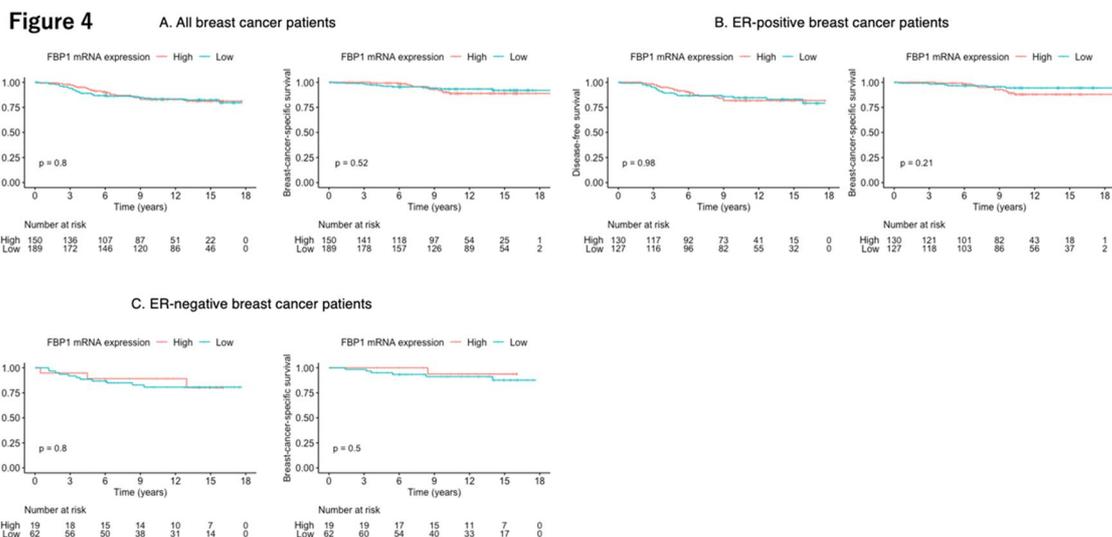
Figure 2 に示すように、全乳癌および ER 陽性、ER 陰性症例を対象として、中央値をカットオフ値として検討した結果、全乳癌を対象として検討において、FBP1 低発現群において DFS および OS が短い傾向を認めたものの有意差には至らなかった。



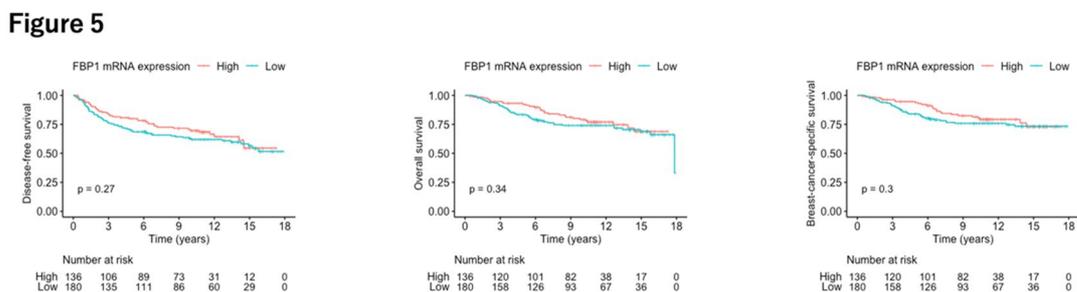
そこで、次に、腋窩リンパ節転移陽性症例と陰性症例に分けて検討した。その結果、Figure 3 に示すように、腋窩リンパ節転移陽性の全症例の検討では、DFS, OS とも FBP1 低発現症例で有意に予後不良であることが示された。ER 陽性症例でも OS において FBP1 低発現症例で有意に予後不良であった。ER 陰性症例(トリプルネガティブ乳癌を含む)では差を認めなかったが症例



数が少ないことが原因であったかもしれない。



一方、腋窩リンパ節転移陰性症例症例では差を認めなかった。
次に、化学療法施行例について検討した。結果は、当初の仮説に反して、FBP1 発現と化学療法施行後の予後に差を認めなかった。



(3) まとめ：

FBP1 がトリプルネガティブ乳癌の化学療法抵抗性に影響しているのではないかと仮説のもと本研究を計画したが、FBP1 発現とトリプルネガティブ乳癌に対する化学療法の効果に関連は認めなかった。しかし、興味深いことに、腋窩リンパ節転移陽性症例で、腋窩リンパ節転移陰性症例よりも FBP1 発現が高く、腋窩リンパ節転移陽性症例で FBP1 発現と予後に強い相関を認めた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	遠藤 友美 (Endo Yumi) (20566228)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師 (23903)	
研究分担者	近藤 直人 (Kondo Naoto) (90529166)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師 (23903)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関