

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16275

研究課題名（和文）トリプルネガティブ型乳癌の新規バイオマーカーLSD1の臨床への応用

研究課題名（英文）Clinical application of novel biomarker LSD1 for triple negative breast cancer

研究代表者

永澤 慧（Nagasawa, Satoi）

東京大学・大学院新領域創成科学研究科・特任研究員

研究者番号：20773039

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）：本研究では、トリプルネガティブ型乳癌患者においてLSD1過剰発現がPARP阻害剤適応例選択のバイオマーカーとなりうる可能性についてその生物学的機序も含めて検証する。初年度は臨床検体を収集した。次年度は、収集した臨床検体を用いて、LSD1蛋白発現と各種臨床情報との関連を検討した。LSD1蛋白の過剰発現はBRCA1蛋白の発現低下有意に関連しており先行研究による結果と一致した。今後は、LSD1蛋白発現過剰が、PARP阻害剤の効果予測因子となり得るかを検討する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

トリプルネガティブ型乳癌は内分泌療法や抗HER2療法のターゲットとなる分子が発現していないため、特異的な治療が存在していなかった。近年、BRCA1変異乳癌に代表される、DNA修復不全をもつ乳癌に対し、相同致死性を利用したPARP阻害剤が開発された。だが、BRCA1変異を全例検索することは現時点で困難であり、DNA修復不全をもつ乳癌をより簡便に識別できるバイオマーカーの検索が急務である。我々の検討により、LSD1蛋白の免疫染色はBRCA1遺伝子機能異常を検出できる可能性が見いだされた。すなわち、遺伝子変異検索より安価な免疫染色を用い、PARP阻害剤の適応拡大を狙うものである。

研究成果の概要（英文）：In this study, we examine the possibility that LSD1 overexpression may be a biomarker for selecting PARP inhibitor indications in triple negative breast cancer patients, including its biological mechanism. In the first year, clinical samples were collected. In the next year, we investigated the relationship between LSD1 protein expression and various clinical information using the collected clinical samples. Overexpression of LSD1 protein was significantly associated with decreased expression of BRCA1 protein and poor prognosis, which was consistent with the results of previous studies. In the future, we plan to investigate whether overexpression of LSD1 protein may be a predictor of PARP inhibitor efficacy.

研究分野：乳癌

キーワード：乳癌 予後予測因子 効果予測因子

### 1. 研究開始当初の背景

近年シグナル経路をターゲットにするなど、より癌特異的に効果を期待する薬剤が新規に開発されてはきているが、そのいずれも全生存率を大幅に延長させる結果は得られていないのが現在の乳癌薬物治療である。また全生存率を延長させることのみが社会的に受け入れられる要素ではなく、生存期間延長の臨床的意義、患者の QOL の向上、薬剤の費用対効果が高いことも、薬剤の上市において重要視される。中でも、薬剤の費用対効果をあげるためには、薬剤の効果が期待できる群の効率的な拾い上げ、効果予測因子となり得るバイオマーカーの同定が必須で、その探索は急務である。

乳癌の原因遺伝子である *BRCA1* に変異のある乳癌では、合成致死性を利用した PARP 阻害剤の効果が期待でき、臨床試験の有意な結果も報告された (Mark R et al. NEJM 2017)。本来であれば、*BRCA1* 機能不全に代表されるような相同組み替え修復不全のあるタイプの乳癌を幅広く PARP 阻害剤のターゲットとしたいが、現時点で得られている知見では、PARP 阻害剤のバイオマーカーは *BRCA1* 変異のみで、そのターゲットの少なさゆえに、費用対効果にも乏しい。そこで、強力かつ簡便な PARP 阻害剤の効果予測因子となるバイオマーカーの探索・発見が必要不可欠である。申請者はこれまでに、エピジェネティック制御因子の一つであるリジン特異的脱メチル化酵素 (LSD1:Lysine-Specific Demethylase 1) の過剰発現がトリプルネガティブ型乳癌において；①予後不良因子である；②乳癌原因遺伝子の *BRCA1* (Breast Cancer susceptibility gene1) の発現を抑制し、PARP 阻害剤感受性をもたらす可能性を示してきた。

### 2. 研究の目的

本研究では、上記の知見の解析対象症例を拡大しさらに臨床情報とのより詳細な相関解析を行って、臨床応用にむけて、従来の *BRCA1* 変異患者に集中した PARP 阻害剤の適応範囲の拡大を目指す。

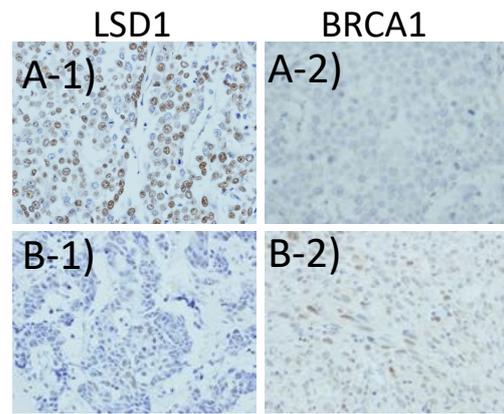
### 3. 研究の方法

先行研究の Validation セットとして、トリプルネガティブ型乳癌 100 例を目標に臨床情報を伴った症例を収集し、LSD1 蛋白過剰発現と *BRCA1* 蛋白発現の連関解析を行う。PARP 阻害剤の効果を目的変数として、LSD1 蛋白発現、各種臨床病理学因子の関係を多変量解析にて検討する。

#### 4. 研究成果

2年間の研究期間を通じて、100症例を収集した。免疫染色にてLSD1蛋白とBRCA1蛋白の発現を可視化した。LSD1過剰発現（右図；A1）症例では、BRCA1蛋白は陰性（同；A2）、LSD1陰性（同；B-1）ではBRCA1蛋白の発現を有意に認めた（ $p=0.04$ , Fisher exact test）。

今後、同症例の予後調査より、生存時間分析を行う予定である。またPARP阻害剤使用例の症例を収集し、LSD1蛋白発現が効果予測因子となり得るかを検討予定である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 永澤 慧
2. 発表標題 基礎の知、臨床の知
3. 学会等名 第16回日本乳癌学会関東地方会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----