

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17549

研究課題名（和文）乳癌臨床検体を用いたホルモン治療耐性メカニズムの解明

研究課題名（英文）Translational research of hormone therapy resistance mechanisms using breast cancer clinical specimens

研究代表者

川口 展子（Kawaguchi-Sakita, Nobuko）

京都大学・医学研究科・特定助教

研究者番号：60771540

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：乳癌の罹患数は国内で年間9万人であり、ホルモン受容体陽性・HER2陰性の乳癌は7割近くを占める。術後ホルモン療法の施行で予後は概ね良好であるが、早期再発や10年以上経過してからの晩期再発も経験する。そこで我々は、ホルモン療法の治療抵抗症例の予測と治療抵抗メカニズムの解明を目的として、術前ホルモン療法の臨床試験の検体と臨床情報を用いて解析を行った。乳がんの治療の際の免疫系の変化に着目し、免疫関連の各タンパクの発現変化、さらにnCounterを用いた詳細な発現解析を行い、ホルモン療法によるがん組織での免疫系の発現の推移を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫系の発現の推移から治療抵抗メカニズムが解明できれば、治療前に薬物治療応答性を予測した最適な治療の提供、また治療抵抗性を打破する新規治療法の開発が可能となると考えており、引き続き研究を進めていく予定である。

研究成果の概要（英文）：The number of breast cancer cases in Japan is 90,000 annually, and among them, nearly 70% patients have hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer. Although the prognosis is generally good with postoperative hormone therapy, early recurrence and late recurrence after more than 10 years are also experienced. Therefore, we conducted an analysis using specimens and clinical information from clinical trials of preoperative hormone therapy, with the aim of predicting treatment-resistant cases of hormone therapy and elucidating the mechanism of treatment resistance.

Focusing on the changes in the immune system during breast cancer treatment, we conducted analysis of the expression of immune-related protein and a detailed expression analysis using nCounter to elucidate the changes in the expression of the immune system in cancer tissues due to hormone therapy.

研究分野：乳がん

キーワード：乳がん ホルモン療法 免疫

## 1. 研究開始当初の背景

乳癌の発生頻度は世界的に高くなっており、日本人女性の罹患も増加し1年で9万人と報告されている。乳癌の無再発率は早期発見や集学的治療により飛躍的に向上している。しかし、現状の治療においても再発する症例は依然存在し、一方で治療が過剰となっていると思われる症例も存在する。治療の個別化・最適化が、乳癌の診療体系を改善していく上で必要とされている (Gnant M. et al, 2017)。

HR(+)HER2(-)乳癌は7割近くを占め、少なくとも術後5年のホルモン療法の施行により予後は比較的良好とされる。しかし、早期再発や晩期再発も少なからず発生し、HR(+)HER2(-)乳癌は不均一と考えられている。この課題の解決を目指し、2つの臨床試験が行われた。

「閉経後・ホルモン感受性乳癌における術前 Exemestane(EXE)療法と EXE 療法効果不十分例に対する EXE+低用量 CPA 併用療法有用性確認試験(JBCRG-11CPA)」及び、「閉経後・ホルモン感受性乳癌における術前 Exemestane(EXE)療法と EXE 療法効果不十分例に対する EXE+TC 療法併用療法有用性確認試験(JBCRG-11TC)」である (JBCRG : Japan Breast Cancer Research Group, CPA : エンドキサン, TC : ドセタキセル・エンドキサン)。この2試験は術前ホルモン療法開始後に針生検を行い、画像所見と合わせ効果不十分例に化学療法を追加するというデザインであり、さらに個別化・最適化を目指し検体を使用した付随研究 (本研究) が計画された。

ホルモン療法の治療抵抗機序については、複数の代替的なエストロゲン受容体活性化経路や、ESR1 遺伝子の変異が指摘されているが、近年、ホルモン療法抵抗性の細胞株において、本来自然免疫で使われる、インターフェロンを介するシグナル伝達経路である IFN-related DNA damage resistance signature(IRDS)が活性化していると報告されている (Choi HJ. et al, 2015, Lui AJ. et al, 2017)。

そこで、免疫系に着目し、ホルモン療法の治療抵抗症例の予測と治療抵抗メカニズムの解明を目的として、前述の JBCRG-11CPA /TC 試験の検体と臨床情報を用いて検討を行いたいと考えた。

## 2. 研究の目的

経時的に採取された臨床検体を詳細に解析することにより、ホルモン療法の治療抵抗症例の予測と治療抵抗メカニズムの解明につなげる。

## 3. 研究の方法

乳がんの治療の際の免疫系の変化に着目し、パイロットスタディとしてバンキングサンプルを用い、手術前にホルモン治療が行われていた8例について治療前後の免疫関連の各タンパクの発現変化について免疫組織化学染色を用いて解析した。オックスフォード大学の共同研究者と意見交換を踏まえ、nCounter を用いて詳細な発現解析を行うこととし、術前ホルモン療法の臨床試験の付随研究の治療開始前、治療中、治療後 (手術) の検体を用いて詳細な発現解析を行った。(図1)

## 4. 研究成果

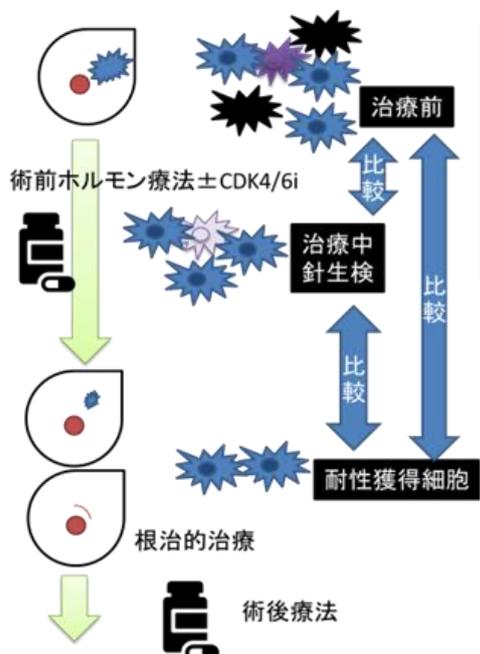
パイロットスタディでは、エストロゲン受容体 (ER)、プロゲステロン受容体 (PR)、Ki67 の発現をまず確認した。ホルモン療法において ER の発現は保たれるが、PR と Ki67 の発現は低下していた (図2)。ついで、免疫系の発現について、免疫組織化学染色にて検討したところ、治療前後で免疫系の発現変化を認め、免疫系の関与が考えられた。そこで、nCounter を用いた詳細な発現解析を行うこととし、パイロットスタディの検体を用いて、測定が可能であることを確認した。

術前ホルモン療法の臨床試験 (JBCRG11) の治療開始前、治療中、治療後 (手術) の検体で nCounter を用いた詳細な発現解析を行い、ホルモン療法による免疫系の発現の推移を観察することができた。

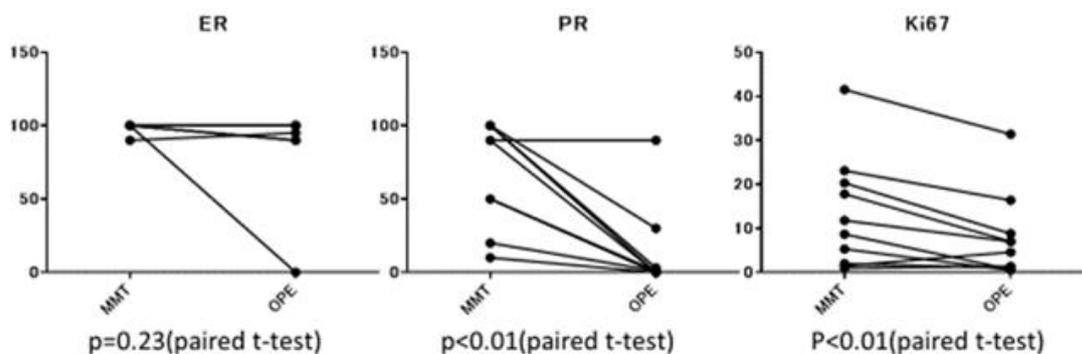
詳細は今後、学会及び論文にて発表予定である。近年、ホルモン受容体陽性乳癌においても、ホルモン療法に mTOR 阻害剤や CDK4/6 阻害剤といった分子標的薬が併用できるようになっており、術前後に併用する臨床試験も行われているが、高額で副作用もあることから適切な症例選択が必要と考えられる。多様性のあるホルモン受容体陽性乳癌において、本研究は新規の機序を示

唆するものと考えられる。

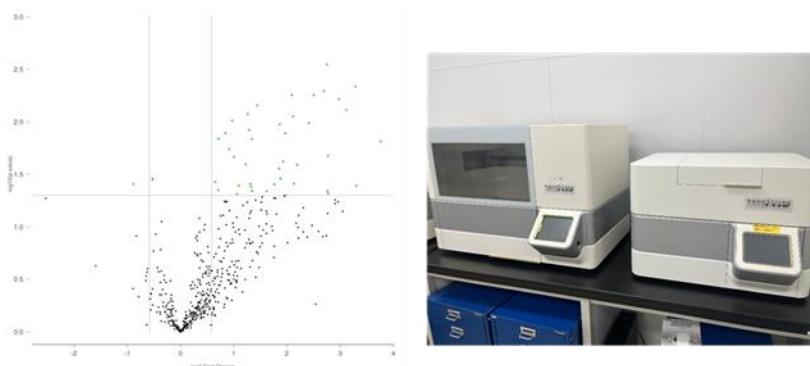
本研究の結果を元に、免疫系の発現の推移から治療抵抗メカニズムが解明できれば、治療前に薬物治療応答性を予測した最適な治療の提供、また治療抵抗性を打破する新規治療法の開発につながると思っている。



(図1 研究概要)



(図2 ER、PR、Ki67 の変化)



(図3 基礎検討でのホルモン療法前後の遺伝子発現の比較 左 Volcano plot 右 機器)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Senda Noriko, Kawaguchi Sakita Nobuko et al	4. 巻 112
2. 論文標題 Optimization of prediction methods for risk assessment of pathogenic germline variants in the Japanese population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3338 ~ 3348
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14986	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Fujino Makoto, Kawashima Masahiro, Yoshifuji Hajime, Nakashima Ran, Yamada Yosuke, Matsumoto Yoshiaki, Kawaguchi-Sakita Nobuko, Mori Yukiko, Pu Fengling, Yamaguchi Ayane, Kawaguchi Kosuke, Takada Masahiro, Toi Masakazu	4. 巻 13
2. 論文標題 Remarkable remission of symptomatic dermatomyositis after curative breast cancer surgery	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Cancer Conference Journal	6. 最初と最後の頁 111 ~ 118
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s13691-023-00646-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 川口 展子, 戸井 雅和
2. 発表標題 HBOC診療から見えてきた個別化がん予防を推進する体制構築の必要性
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 服部 響子, 川口 展子, 仙田 典子, 稲垣 有希子, 岩野 由季, 高田 正泰, 鳥井 雅恵, 川島 雅央, 河口 浩介, 松本 純明, 山口 絢音, 村上 裕美, 本田 明夏, 山田 崇弘, 高原 祥子, 鈴木 栄治, 小杉 真司, 小川 誠司, 戸井 雅和
2. 発表標題 1995例の乳癌症例の生殖細胞系列の解析においてCHEK2またはATMに病的バリエントを認めた6例の臨床像
3. 学会等名 第30回日本乳癌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nobuko Kawaguchi-Sakita
2. 発表標題 Potential Empowerment and risk of Genetic Counseling with Genetic Breast cancer risk assessment in Personalized Health Care: Prospective Cohort Study using Genetic Counseling Outcome Scale
3. 学会等名 San Antonio Breast Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川口 展子, 仙田 典子, 稲垣 有希子, 村上 裕美, 本田 明夏, 山田 隆弘, 片岡 裕貴, 高原 祥子, 露木 茂, 山神 和彦, 森口 喜生, 鳥井 雅恵, 加藤 達史, 諏訪 裕文, 辻 和香子, 鈴木 栄治, 山内 清明, 岡村 隆仁, 小杉 眞司, 戸井 雅和
2. 発表標題 遺伝性がん診断時の遺伝カウンセリングの有用性とリスク; 前向きコホート研究
3. 学会等名 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Noriko Senda, Nobuko Kawaguchi-Sakita, Yukiko Inagaki-Kawata, Wakako Tsuji, Tatsushi Kato, Hirofumi Suwa, Shingo Sakata, Mitsuru Tanaka, Takashi Okino, Norimichi Kan, Sayaka Honda, Hiromi Murakami, Takahiro Yamada, Shinji Kosugi, Masahiro Sugimoto, Seishi Ogawa, Masakazu Toi.
2. 発表標題 The prediction of pathogenic germline variants in Japanese breast cancer patients
3. 学会等名 第18回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Noriko Senda, Nobuko Kawaguchi-Sakita, Yukiko Inagaki-Kawata, Hiromi Murakami, Takahiro Yamada, Shinji Kosugi, Masakazu Toi.
2. 発表標題 Prediction of pathogenic germline variant carriers in breast cancer patients at genetic counseling
3. 学会等名 日本人類遺伝学会 第65回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩野 由季、川口 展子、仙田 典子、稲垣 有希子、高田 正泰、鳥井 雅恵、川島 雅央、河口 浩介、鈴木 栄治、村上 裕美、 本田 明夏、山田 崇弘、吉田 健一、高原 祥子、岡村 隆仁、小杉 眞司、小川 誠司、戸井 雅和
2. 発表標題 1995例の乳癌症例の生殖細胞系列の解析においてPTENの病的パリアントを認めた4例
3. 学会等名 第29回日本乳癌学会学術総会 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 何 佳曦、川口 展子、戸井 雅和、鈴木 栄治、高田 正泰、川島 雅央、松本 純明、山田 崇弘、河口 浩介、稲垣 有希子、仙 田 典子、中川 梨恵、中村 有輝、樋上 明音、藤野 眞琴
2. 発表標題 HER 2 陰性再発・転移乳癌におけるコンパニオン診断において BRCA1/2変異と診断された13例
3. 学会等名 第29回日本乳癌学会学術総会 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤野 眞琴、川口 展子、仙田 典子、稲垣 有希子、何 佳曦、樋上 明音、中川 梨恵、中村 有輝、河口 浩介、高田 正泰、川 島 雅央、鈴木 栄治、山田 崇弘、小杉 眞司、小川 誠司、山神 和彦、露木 茂、岡村 隆仁、戸井 雅和
2. 発表標題 BRCA2 遺伝性乳癌における病的パリアントによる臨床的特徴の違い
3. 学会等名 第29回日本乳癌学会学術総会 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nobuko Kawaguchi-Sakita
2. 発表標題 HBOC Pharmacotherapy
3. 学会等名 Best of SABCS Kyoto 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梅島 章裕, 川口 展子, 高田 正泰, 川島 雅央, 河口 浩介, 鈴木 千晶, 森 由希子, 吉岡 正博, 金井 雅史, 武藤 学, 戸井 雅和
2. 発表標題 がん遺伝子パネル検査が有用であったTMB-highのER陽性HER2陰性転移性乳癌の一例
3. 学会等名 第61回日本癌治療学会学術学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中川 梨恵, 川口 展子, 仙田 典子, 稲垣 有希子, 露木 茂, 高原 祥子, 橘 強, 鳥井 雅恵, 加藤 達史, 鈴木 栄治, 諏訪 裕文, 山神 和彦, 辻 和香子, 坂田 晋吾, 加藤 大典, 新蔵 信彦, 森口 喜生, 山内 清明, 岡村 隆仁, 戸井 雅和
2. 発表標題 HER2-low乳癌の特徴と生殖細胞系列病的パリアント
3. 学会等名 第31回日本乳癌学会学術総会 2023
4. 発表年 2023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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------