

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 4 月 30 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591916

研究課題名(和文) マイクロRNAを用いたトリプルネガティブ乳癌に対する新規治療薬の開発

研究課題名(英文) New treatment strategy for triple-negative breast cancer targeting micro RNA

研究代表者

遠山 竜也 (Toyama, Tatsuya)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：30315882

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、トリプルネガティブ(TN)乳癌に焦点をあて、miR-210発現と臨床病理学的因子と予後との関係について検討した。原発乳癌を対象として、TaqMan microRNA assayシステムを用いてmiR-210発現を測定した。ER、PgR、HER2、EGFR発現の評価は免疫組織化学法にて検討した。ER陽性HER2陰性乳癌に比べてTN乳癌では有意にmiR-210発現が高値であった。TN乳癌においてmiR-210発現レベルが高いほど有意に予後不良であり、miR-210はTN乳癌における独立した予後因子であることが示された。

研究成果の概要(英文)：Here, we assessed miR-210 expression in Japanese triple negative breast cancer (TNBC) and determined its clinical significance. TaqMan MicroRNA assays for miR-210 expression were performed in Japanese breast cancers. Correlations between miR-210 expression and clinicopathological factors were analyzed. The effects of several variables on survival were tested by Cox proportional hazards regression analysis. miR-210 expression in TNBCs was significantly higher than in ER-positive/HER2-negative breast cancers. Patients whose TNBCs showed low miR-210 expression experienced significantly better disease-free and overall survival than those with high miR-210 expression. Although the prognosis of patients with TNBCs is poor, Cox univariate and multivariate analyses demonstrated that a higher expression of miR-210 was an independent factor indicating a worse prognosis than for patients with low level of miR-210.

研究分野：乳腺外科学

キーワード：miR-210 乳癌

様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 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、乳癌全体の約10~15%を占め、ER陽性乳癌と比較して、悪性度が高く、予後不良であることが知られている。

(2) microRNAは標的RNAの翻訳や分解を調節する新規クラスのRNAであるが、最近、microRNA(miR)-210が低酸素状態の細胞の生存に重要な働きをしていることが報告された。

2. 研究の目的

TN乳癌において、特徴的に高発現している低酸素関連マイクロRNA、miR-210に着目し、TN乳癌に対する新規治療薬の開発を目指した研究である。

3. 研究の方法

(1) TaqMan microRNA assay システムを用いて miR-210 発現を測定した。

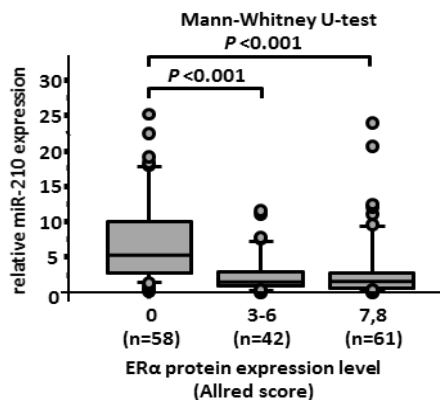
(2) ER、PgR、HER2、EGFR(epidermal growth factor receptor)発現の評価を免疫組織化学法にて施行し、miR-210 発現と臨床病理学的因子の関連性を検討した。

(3) miR-210 発現と予後との関連は、Coxの比例ハザードモデルおよび Kaplan-Meier 法にて検討した。

4. 研究成果

(1) miR-210 発現と ER 発現状況: ER陽性乳癌は、Allred スコアにて ER 弱陽性(Allred スコア3~6点)および ER 強陽性(Allred スコア7、8点)に細分類して検討した。その結果、ER陽性HER2陰性乳癌に比べてTN乳癌(Allred スコア0点)では有意に miR-210 発現が高値であった(Figure 1)。

Figure 1. miR-210 発現と Allred スコアによる ER 発現状況との関連性



(2) miR-210 発現と乳癌の予後: miR-210 発現レベルにて、TN乳癌を、低発現(相対

的 miR-210 発現、4未満) 中等度発現(同、4以上9未満) 高発現(同、9以上)に分類して、臨床病理学的因子との相関を検討した。その結果、EGFR 発現も含めて、miR-210 発現と相関を認める因子はなかった(Table 1)。

Table 1. TN乳癌における miR-210 発現と臨床病理学的因子との関連性

	miR-210 expression			P value
	Total (n=58)	Low (n=19)	Inter-mediate (n=19)	
Age				0.77
≤ 50	21	6	7	8
> 50	37	13	12	12
pT				>0.99
≤ 2 cm	15	5	4	6
> 2 cm	43	14	15	14
Nodal status				0.22
Negative	40	14	15	11
Positive	17	4	4	9
Unknown	1	1	0	0
Grade				0.44
1	3	1	1	1
2	16	7	5	4
3	39	11	13	15
EGFR				0.18
0, 1+	37	14	12	11
2+, 3+	13	2	5	6
Unknown	8	3	2	3
Chemo-therapy				0.76
+	42	14	13	15
-	15	5	6	4
Unknown	1	0	0	1

(3) TN乳癌組織における miR-210 発現レベルと予後の検討。miR-210 発現は低レベル(low: n=19) 中等度レベル(intermediate: n=19) および高レベル(high: n=20)に分類。

TN 乳癌患者全体 (n=58) での検討では、無再発生存率 (Figure 2A) と全生存率 (Figure 2B) とともに、miR-210 発現が高いほど予後不良であった。

腋窩リンパ節転移陰性の TN 乳癌患者 (n=40) での検討でも、全症例での検討結果と同様に、無再発生存率 (Figure 2C) と全生存率 (Figure 2D) とともに、miR-210 発現が高いほど予後不良であった。

Cox の比例ハザードモデル (単変量・多変量解析) の結果、miR-210 は TN 乳癌患者における独立した予後因子であることが示された (Table 2)。

Figure 2A. TN 乳癌患者における無再発生存率

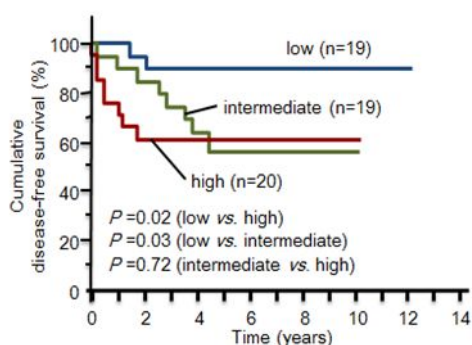


Figure 2B. TN 乳癌患者における全生存率

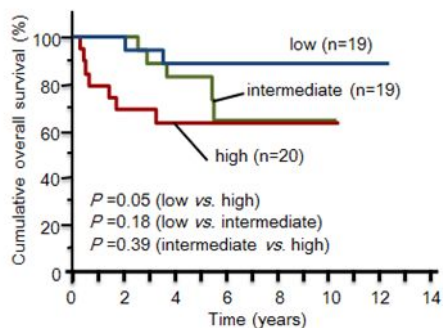


Figure 2C. 腋窩リンパ節陰性 TN 乳癌患者における無再発生存率

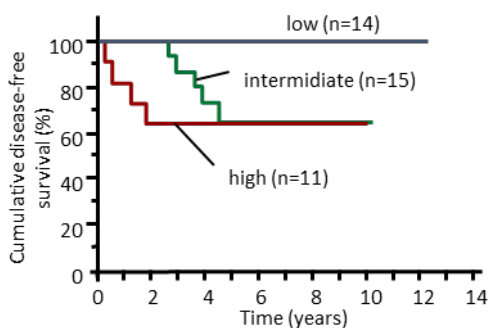


Figure 2D. 腋窩リンパ節陰性 TN 乳癌患者における全生存率

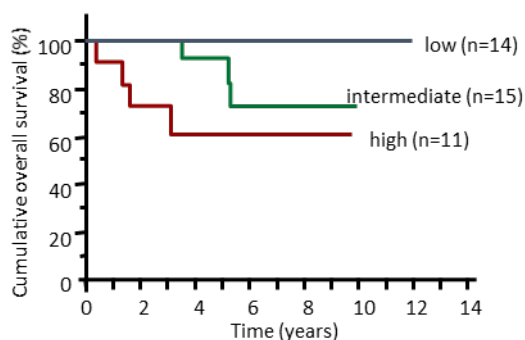


Table 2. 単変量・多変量解析結果

	Univariate	Multivariate	
	P value	P value	HR of recurrence (95% CI)
<b>miR-210 expression</b>			
Low			1.0 (reference)
High or Intermediate	0.036	0.049	4.4 (1.0-19.3)
<b>Nodal status</b>			
Negative			1.0 (reference)
Positive	0.011	0.018	3.1 (1.2-7.8)
<b>pT</b>			
≤ 2 cm			1.0 (reference)
> 2 cm	0.653	0.710	1.2 (0.4-3.8)
<b>Grade</b>			
1 or 2			1.0 (reference)
3	0.557	0.280	0.6 (0.2-1.5)

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕  
特になし

6. 研究組織

(1)研究代表者

遠山 竜也 (TOYAMA, Tatsuya)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：30315882

(2)研究分担者

吉本 信保 YOSHIMOTO, Nobuyasu)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：10551244