

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 20 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26830094

研究課題名(和文)トリプルネガティブ乳癌における治療アルゴリズムの構築：臓器横断的アプローチ

研究課題名(英文)Construction of the treatment algorithm for triple negative breast cancer

研究代表者

宮下 穰(Miyashita, Minoru)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：60710788

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：術前化学療法を施行したTNBCにおいて、針生検標本でのCD8陽性TIL(細胞障害性T細胞)、CD8/FOXP3(制御性T細胞)比が有意にpCRと関連していた。また、術前化学療法後non-pCRにおける検討では、遺残腫瘍内CD8陽性TIL、CD8/FOXP3比が予後と有意に関連しており、また、これらの因子が生検標本と比較し遺残腫瘍で上昇していた症例では、有意に予後良好であった。これらの結果から、TNBCの予後を改善すべく新たに標的とする対象として、術前化学療法後のnon-pCR症例かつ抗腫瘍免疫能が低下した集団が、新規標的治療、特に免疫チェックポイント阻害剤の適した対象と考えられる。

研究成果の概要(英文)：TNBCs with a high CD8+/FOXP3+ ratio were more sensitive to anthracycline and taxane based chemotherapeutic regimens, and the CD8+/FOXP3+ ratio in conjunction with Ki-67 could predict pCR following NAC in TNBC. And we demonstrate that high CD8+ TIL and a high CD8/FOXP3 ratio in residual tumors and increment of these parameters following NAC and accurately predict improved prognosis in TNBC patients with non-pCR following NAC. These parameters could serve as a surrogate one for adjuvant treatment in patients with residual disease in the neoadjuvant setting.

研究分野：腫瘍外科学

キーワード：トリプルネガティブ乳癌 腫瘍浸潤リンパ球

1. 研究開始当初の背景

トリプルネガティブ乳癌(TNBC)は、有効な標的治療が無いのと同時に悪性度が高く予後不良である。わが国の乳癌罹患率・死亡率は上昇し続けており、特に罹患率は過去約20年間女性のがん第1位であり、現在年間90000人が罹患している。そのなかでTNBCはその約20%を占めており社会的に無視できない集団となっている。TNBCの予後を改善するためには現在の薬物治療の最適化と責任標的の解明が重要である。

近年は癌における腫瘍免疫が注目され、その予後や薬物治療効果予測に有用な可能性がある。乳癌に限らず腫瘍増殖を抑制する抗腫瘍免疫のメカニズムは複数のステップで成り立つ。まず、腫瘍細胞から放出された腫瘍抗原が抗原提示細胞に取り込まれ、MHCクラス

またはII分子によって細胞障害性T細胞(CD8陽性)またはヘルパーT細胞(CD4陽性)に提示される。また、腫瘍細胞そのもののMHCクラス分子を介して細胞障害性T細胞に認識される。続いてリンパ組織において、抗原提示を受けた樹状細胞とT細胞の相互作用により、エフェクターT細胞と制御性T細胞への分化・増殖が起こる。このステップは抗腫瘍免疫バランスにおいて重要と考えられている。活性化された細胞障害性T細胞は、腫瘍微小環境へ浸潤し腫瘍抑制に働き、活性化されたヘルパーT細胞はNK細胞やNKT細胞などを介して腫瘍抑制に働く。よって、腫瘍微小環境に浸潤するT細胞の程度は必然的に腫瘍免疫の活性度を反映しており、TILが予後や治療効果と相関する根拠となっている。

一方で免疫機構においては、活性化したT細胞の過剰な応答を抑制するフィードバック機能が備わっている。CTLA-4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4)は活性化したT細胞の表面に発現し、T細胞活性化因子であるCD28と競合的に働き、免疫抑制に働く。また、PD-1(programmed cell death 1)は活性化T細胞の表面に発現し、腫瘍細胞上のPD-L1(programmed cell death ligand 1)、PD-L2との相互作用によってT細胞の活性を抑制する。この他にも多くの免疫チェックポイントが見出されており、標的治療薬の開発が行われている。

2. 研究の目的

薬物治療抵抗性のTNBCにおいて責任標的の解明を行い、現在の薬物治療の最適化を図り、新規治療が必要な薬剤耐性・予後不良群を明らかにする。これにより治療戦略の構築・効率的な新規治療薬の導入に繋げることを目的とする。ここでは特に腫瘍免疫の分野に着目して研究を遂行する。

3. 研究の方法

TNBC術前化学療法施行例を対象に、薬物治

療前組織検体・薬物治療後組織検体において、腫瘍免疫学的因子、血管新生因子などの標的治療となり得る因子の発現を測定し、これらの結果と薬物治療効果・予後との相関を検討した。

また、薬剤の感受性因子・耐性因子と、臨床的薬物治療効果を対比する。術前薬物治療施行例に関しては、画像診断による効果判定(RESISTガイドライン)と、手術標本による病理学的効果判定との対比を行う。転移再発症例に対しては、画像診断による効果判定(RESISTガイドライン)、病勢無進行期間(TTP)との対比を行う。その結果、治療効果との相関が認められた因子を最終的な治療効果予測因子とする。各種薬剤の感受性因子・耐性因子と、予後を対比する。術前術後薬物治療施行例で、無再発生存期間、全生存期間との対比を行う。その結果、予後との相関が認められた因子を最終的な予後予測因子とする。

以上の治療効果予測因子と予後予測因子によって層別化を行い、最も新規標的治療の必要性が高い集団である薬剤耐性・予後不良群での、遺伝子変異率・蛋白発現率の高い因子を明らかにする。この因子こそがより効果的にTNBCの予後を改善する標的と考えられる。

4. 研究成果

術前化学療法(85%の症例でAnthracyclines followed by Taxanesレジメン)を施行した約130例のTNBCにおいて、針生検標本でのCD8陽性TIL(細胞障害性T細胞)、CD8/FOXP3(制御性T細胞)比が有意にpCRと関連していた(Miyashita M, et al. Breast Cancer Res Treat 2014, in press)。また、細胞増殖能の指標であるKi-67labeling indexとともに用いると、CD8/FOXP3高値かつKi67labeling index高値症例では約70%の症例がpCRであった。一方でCD8/FOXP3低値かつKi67labeling index低値症例では、pCRとなる症例は約10%程度であり、これらの症例は予後不良であることが予測され、追加治療の適応集団と考えられた。

また、術前化学療法後non-pCRであった約100症例における検討では、遺残腫瘍内CD8陽性TIL、CD8/FOXP3比が予後と有意に関連しており、また、これらの因子が生検標本と比較し遺残腫瘍で上昇していた症例では、有意に予後良好であった(Miyashita M, et al. Breast Cancer Res, 2015 in press)。これらの結果から、TNBCの予後を改善すべく新たに標的とする対象として、術前化学療法前の生検検体でnon-pCRが予測される症例に対して、早期に術前治療の段階から新規標的治療薬を導入すること、また、術前化学療法後のnon-pCR症例かつ抗腫瘍免疫能が低下した集

団が、新規標的治療、特に免疫チェックポイント阻害剤の適した対象と考えられる。

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8件)

1. Prognostic significance of the progesterone receptor status in Ki67-high and -low Luminal B-like HER2-negative breast cancers.
Sato K, Miyashita M, Ishida T, Suzuki A, Tada H, Watanabe G, Sato-Tadano A, Watanabe M, Ohuchi N. Breast Cancer 2016 Mar;23(2):310-7. doi: 10.1007/s12282-014-0575-6. 査読有り
2. Intratumoral estrogen production and actions in luminal A type invasive lobular and ductal carcinomas.
Takagi M, Miki Y, Miyashita M, Hata S, Yoda T, Hirakawa H, Sagara Y, Rai Y, Oh Y, Tamaki K, Ishida T, Suzuki T, Ouchi N, Sasano H. Breast Cancer Res Treat. 2016 Feb;156(1):45-55. doi: 10.1007/s10549-016-3739-6. 査読有り
3. Peritumoral apparent diffusion coefficients for prediction of lymphovascular invasion in clinically node-negative invasive breast cancer.
Mori N, Mugikura S, Takasawa C, Miyashita M, Shimauchi A, Ota H, Ishida T, Kasajima A, Takase K, Kodama T, Takahashi S. Eur Radiol. 2016 Feb;26(2):331-9. doi: 10.1007/s00330-015-3847-4. 査読有り
4. Tumor microenvironment in invasive lobular carcinoma: possible therapeutic targets.
Nakagawa S, Miki Y, Miyashita M, Hata S, Takahashi Y, Rai Y, Sagara Y, Oh Y, Hirakawa H, Tamaki K, Ishida T, Watanabe M, Suzuki T, Ohuchi N, Sasano H. Breast Cancer Res Treat. 2016

Jan;155(1):65-75. doi:

10.1007/s10549-015-3668-9. 査読有り

5. Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8+ and FOXP3+ lymphocytes in residual tumors and alterations in these parameters after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study.
Miyashita M, Sasano H, Tamaki K, Hirakawa H, Takahashi Y, Nakagawa S, Watanabe G, Tada H, Suzuki A, Ohuchi N, Ishida T. Breast Cancer Res. 2015 Sep 4;17(1):124. doi: 10.1186/s13058-015-0632-x. 査読有り
6. Androgen receptor and enzymes in lymph node metastasis and cancer reoccurrence in triple-negative breast cancer.
McNamara KM, Yoda T, Miki Y, Nakamura Y, Suzuki T, Nemoto N, Miyashita M, Nishimura R, Arima N, Tamaki K, Ishida T, Ohuchi N, Sasano H. Int J Biol Markers. 2015 May 26;30(2):e184-9. doi: 10.5301/jbm.5000132. 査読有り
7. Clinical significance of subtype classification in metastatic lymph nodes of breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy.
Nemoto N, Shibahara Y, Tada H, Uchida K, McNamara KM, Chan MS, Watanabe M, Tamaki K, Miyashita M, Miki Y, Gonda K, Ishida T, Ohuchi N, Sasano H. Int J Biol Markers. 2015 May 26;30(2):e174-83. doi: 10.5301/jbm.5000128. 査読有り
8. Tumor-infiltrating CD8+ and FOXP3+ lymphocytes in triple-negative breast cancer: its correlation with pathological complete response to

neoadjuvant chemotherapy.

Miyashita M, Sasano H, Tamaki K, Chan M, Hirakawa H, Suzuki A, Tada H, Watanabe G, Nemoto N, Nakagawa S, Ishida T, Ohuchi N. Breast Cancer Res Treat. 2014 Dec;148(3):525-34. doi: 10.1007/s10549-014-3197-y. 査読有り

[学会発表](計5件)

1. 学会名：第23回日本乳癌学会学術総会
場所：東京国際フォーラム、東京
日時：2015年7月4日
形式：厳選口演
演題名：TNBC術前化学療法施行例における遺残腫瘍内 Tumor-infiltrating lymphocytes の意義
演者：宮下穰、石田孝宣、玉城研太郎、平川久、鈴木昭彦、多田寛、渡部剛、佐藤章子、笹野公伸、大内憲明
2. 学会名：2015 ASCO Annual Meeting
場所：Chicago、USA
日時：2015年5月31日
形式：Symposium
演題名：Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8+ and FOXP3+ lymphocytes in residual tumors and alterations in these parameters after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer
演者：Minoru Miyashita, Hironobu Sasano, Kentaro Tamaki, Hisashi Hirakawa, Gou Watanabe, Hiroshi Tada, Akihiko Suzuki, Chikashi Ishioka, Takanori Ishida, Noriaki Ohuchi.
3. 学会名：第115回日本外科学会定期学術集会
場所：名古屋国際会議場、名古屋
日時：2015年4月17日
形式：口演

演題名：トリプルネガティブ乳癌術前化学療法施行例における腫瘍免疫学的効果予測

演者：宮下穰、石田孝宣、鈴木昭彦、多田寛、渡部剛、原田成美、佐藤章子、平川久、玉城研太郎、笹野公伸、大内憲明

4. 学会名：第52回日本癌治療学会学術集会
場所：パシフィコ横浜、横浜

日時：2014年8月28日

形式：口演

演題名：トリプルネガティブ乳癌における術前化学療法と腫瘍免疫学的効果予測

演者：宮下穰、石田孝宣、平川久、玉城研太郎、鈴木昭彦、多田寛、渡部剛、佐藤章子、根本紀子、藤井里圭、笹野公伸、大内憲明

5. 学会名：第22回日本乳癌学会学術総会

場所：大阪国際会議場、大阪

日時：2014年7月11日

形式：ポスター

演題名：トリプルネガティブ乳癌に対する年代別予後の検討

演者：宮下穰、石田孝宣、鈴木昭彦、多田寛、渡部剛、佐藤章子、根本紀子、藤井里圭、大内憲明

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮下 穰 (Miyashita, Minoru)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：60710788