

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：82302

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10485

研究課題名(和文) 転移再発乳癌の薬剤耐性遺伝子変異を効果予測因子とする最適な治療戦略の研究

研究課題名(英文) research of ideal strategy for predictive factor related with genetic alteration resistance of cancer chemotherapy in metastatic advanced breast cancer

研究代表者

荒木 和浩(araki, kazuhiko)

群馬県衛生環境研究所・研究企画係・研究員

研究者番号：80406470

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：HER2陽性進行乳癌(ABC)における末梢血リンパ球(PALC)が無増悪生存期間(PFS)の改善に関連する予測因子となりえるかを検討した。HER2ABCの51例に対し、PFSを有効性の指標とした後方視的統計解析を行った。PALCを1500/uL以上、1000/uL未満、その中間の3郡で生存曲線解析を行うと、リンパ球数の多い順に予後が良好であった。多変量解析でも唯一PALC 1500/ μ L以上が統計学的に有意な因子であった。HER2ABCで抗HER2療法を行う際の治療前のPALCはPFSの延長にかかわる予測因子と考えられ、それを導入した治療戦略が望まれることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の研究成果よりがん薬物療法において、がん薬物療法の効果予測因子となりえる標的遺伝子の有用性はもちろぬことであるが、その効果を十分に発揮するためには宿主である患者自身の全身状態、つまりはリンパ球などの免疫システムも大切な要因であると思われた。がん治療においては手術、放射線治療、殺細胞性抗がん薬治療、がん免疫療法、標的治療、がんゲノム医療に加えて宿主の免疫システムの評価も含めた治療戦略も必要かもしれない。

研究成果の概要(英文)：The aim of study was to determine whether peripheral blood-based parameter (PBBP) is significant for predictive efficacy in HER2-positive ABC treated with anti-HER2 antibodies. The 51 patients' data from clinical trials was included in this retrospective-prospective study. In consideration of PBBP, we evaluated PBBP including absolute lymphocyte count (ALC). The PFS of patients with ALC-High was significantly better than those of ALC-low. Furthermore, improved PFS was obtained in patients with ALC greater than 1500 cells/ μ L compared with less than 1000 cells/uL. Pre-treatment ALC-High was significantly correlated with favorable PFS of patients in HER2-positive ABC. Prolonged PFS might be obtained mediating through host systemic immunity in cancer treatment. These data obtained here suggest that a usefulness of ALC for selecting patients who might have clinical benefit for heavily treated HER2-positive ABC.

研究分野：臨床腫瘍学

キーワード：リンパ球 悪性腫瘍 予測因子 宿主免疫

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

がん薬物療法の効果予測因子を探索する目的で臨床検体を用いたバイオマーカー研究を計画した。悪性腫瘍は遺伝子の異常に起因して生じる疾患であるため遺伝子変異を探索することによって、抗悪性腫瘍薬の効果予測因子を探索することを目的とした。

HER2 は既に癌の悪性化に起因し、乳がんの予後と抗 HER2 薬の効果予測因子でもある標的遺伝子として確立し、薬剤耐性の機序も含めて様々な研究が行われている。そのため、HER2 陽性転移再発進行乳がんを対象を絞って抗 HER2 薬に対して臨床的に無効となった集団を対象として薬剤耐性の克服のための効果予測因子を同定する目的で新たな標的遺伝子の探索を計画した。

その理由としてはがん薬物療法の治療経過中に薬剤耐性に関連する遺伝子も逐次生じると考えたためである。そのため原発巣と転移巣（リンパ節のみならず転移臓器）の遺伝子変異を比較し、治療機序と相関するか否かを検討することとした。このように治療経過中に経時的に変化する遺伝子変異を探索することが研究開始当初の目的であった。

2. 研究の目的

がん薬物療法の治療経過中に経時的に変化すると考えられる薬剤耐性遺伝子変異を原発巣と転移巣の癌のプロファイリングを比較することによって見出し、新たな治療標的となる遺伝子変異を同定することを研究の目的とした。

3. 研究の方法

臨床情報により転移再発進行 HER2 陽性乳がん症例の 87 例を抽出したが、原発巣の病理組織標本は 63 例であった。さらに、転移再発部位と治療経過にて 37 例を選出した。しかしながら、いずれも細胞診や生検検体であり手術検体のような十分な組織量ではなかった。このように転移巣を再生検していた症例が少ないことに加えてより、転移巣での組織量が少なく核酸抽出は困難であったため、臨床情報との比較が困難であり、遺伝子解析はもちろんのこと臨床情報加えた解析には不十分な対象集団と考え 2016 年 8 月に対象の変更を再考した。

一方で前述した臨床データから、HER2 遺伝子増幅以外にも EGFR や PI3K/Akt/mTOR シグナル経路、薬物代謝酵素の関与など 1 つの要因のみならず、様々な要因による薬剤耐性獲得の機序が考えられた。

HER2 陽性転移再発進行乳がんでは遺伝子解析に十分な組織量を確保することが出来なかったため、対象症例を HER2 陽性早期乳がんに変更した。2016 年度中には凍結した腫瘍組織からの RNA および DNA の抽出方法を確立し、当時所属していた施設のデータベースより手術例 1277 例から HER2 陽性乳癌 164 例を選出した。しかしながら、その間に HER2 に関連する遺伝子変異が報告され、その頻度は 1-3% であり、HER2 遺伝子の増幅されている症例では遺伝子変異をほとんど認めないことが明らかにされた (Nature 2018, 554, 189)。

対象とした症例から概算される予定症例数は 5 人未満もしくは 0 人と予測され、臨床情報による薬剤耐性との関連を検討することが困難と判断した。抗 HER2 薬の効果との関連を検討するために、その他の要因を検討することに研究計画を変更し、薬剤耐性因子を腫瘍そのものからそれ以外を検討するよう再考した。

研究代表者が参加した 2 つの臨床第 II 相試験で集積した総計 51 例を対象として進行再発 HER2 陽性乳がん症例に関連する臨床的因子も含めて網羅的に解析を行った。治療開始前の

様々な臨床データを因子として無増悪生存期間（PFS）との相関を検討した。その結果では年齢、前治療歴、リンパ球数が無増悪生存期間に影響を与えていたが、中でもリンパ球の絶対数が多いほど PFS の延長が認められた。リンパ球は全身の免疫システムの活動性の一部を担っている可能性がある。そのため、前述した早期 HER2 陽性乳がんでも同様の検討を行った。PFS では再発した症例が少数であったため、病理学的効果を指標にして解析を行った。術前化学療法を行った 69 例の結果では、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、Ki67 のタンパク発現の程度が 33 症例の病理学的奏効（pCR）をきたした集団と統計学的に優位な相関を認めた。それに加えて前述した宿主側の因子と思われる末梢血パラメーターも以下のものを検討した。白血球、好中球、リンパ球、血小板、好中球リンパ球比（NLR）、血小板リンパ球比（PLR）の 6 つである。残念ながらこれら 6 つは pCR を予測する因子にはならず、いずれも統計学的に有意な相関がなかったが、白血球、好中球、血小板、NLR、PLR の値が低く、リンパ球の値が高いほうが pCR 率の高い傾向にあった。HER2 陽性転移再発乳癌での抗 HER2 薬の検討では PFS を予測する際に末梢血リンパ球数が指標となりうる可能性が示唆されたが、HER2 陽性早期乳癌での抗 HER2 薬では pCR の予測因子としての末梢血パラメーターのいずれもが統計学的には有意でなかった。その理由としては対象症例の病状進行度が異なることのみならず有効性の指標が pCR と PFS という異なる基準であることが考えられた。しかしながら、このように疾患の進行度や判定の指標を変更するだけで、不安定となる脆弱な予測因子よりも確実性の高い予測因子を探索すべく血清のバイオマーカーを検討する予定であった。その理由としては、リンパ球のみならず白血球などもふくめて末梢血パラメーターを左右する炎症性サイトカインも悪性腫瘍の進行にも重要な役割を果たしている可能性が示唆されたためである。リンパ球などの免疫システムに関連するマーカーの変動と慢性生活習慣病に起因する悪性腫瘍に関連するマーカーの双方を探索すべく炎症性サイトカインを含めたリキッドバイオマーカーの検討を計画したが、研究責任者の異動と所属していた施設からのサンプル提供の協力を得ることが困難となり断念した。そのため現施設でのリキッドバイオマーカー探索を行うことを検討したが、検体採取だけで研究期間が終了してしまう可能性があり、後述のように計画を再考した。

そこで、対象疾患は異なるものの当初の薬剤の効果予測因子となる遺伝子発現解析を行うために、原発不明がんを対象として計画を立案した。ホルマリン固定パラフィン標本（FFPE）のサンプルから DNA 抽出を行い、全エクソソームシーケンスを行うこととした。当院での 2017 年 5 月から 2019 年 4 月までの原発不明がん（CUP）を疑われた総数は 104 例であり、最終的に診断が判明し原発巣が同定された CUP でない症例は 63 例であり、残りの 41 症例の CUP でも治療まで到達した症例は半分にも満たなかった。

その 41 例中、FFPE が保管され十分な DNA が抽出可能であった CUP11 検体にて次世代シーケンサーによる全エクソソーム解析を実施した。該当する 11 症例について、がん化にかかわる遺伝子変異を検出するために、腫瘍細胞ゲノムから、遺伝子領域のみをプローブで釣り上げるエクソソームシーケンシングを実施し、それぞれの検体についてリード長 150、インサート長 160~170 のリード数を得た。

得られたリードデータについて、BWA[Burrows-Wheeler Aligner]を用いて、ヒト標準配列（GRCh38・22 の常染色体と性染色体 2 つ、ミトコンドリアの他 614 のスキップフォルド）を参照配列としてマッピングを行った。マッピング結果から、Picard, GATK（The Genome Analysis Toolkit）を用いた標準的な手続きにより変異コールを行い、SNP と短い INDEL

を検出した。これらについて既知疾患関連変異データベース Clinvar (clinvar20191021.vcf・512,512 変異)に記載の各変異と同じ位置、同じタイプの変異を比較抽出し、更に Disease Name (CLNDN)に cancer, tumor, carcinoma, sarcoma などのがんに関連するキーワードを含むエントリと、Clinical Significance (CLNSIG)に Pathogenic または、Likely pathogenic の記載がある変異の対応付けを行った。また、がん細胞に見られる体細胞変異データベース Cosmic (ver. 90・9, 833, 092 変異)との比較を行い、変異コールの信頼性値、疾患関連性予測プログラム FATHMM (Functional Analysis through Hidden Markov Models)による予測スコア等を参照しがん化に関連する体細胞変異の特定を試みた。

また、これらの変異解析とは別に、BWA により各遺伝子エキソン領域にマップされたリード数を、それぞれのエキソン領域の塩基長で割ることでデプスを評価し、各遺伝子のゲノム DNA の存在量を見積もった。プローブの位置や遺伝子の GC 含有量の偏り等により遺伝子ごとにリード数の多寡に偏りがあらわれるが、検体間で比較した場合には特にリード数の少ない遺伝子については組み換え等に起因する遺伝子の欠損、特にリード数の多い遺伝子については遺伝子重複によるコピー数の増加が起きている可能性を示唆できる。詳細な解析は今後進めていくが、こうした組み換えが高頻度で起きていると考えられるデプスの偏りの大きい検体と、比較的安定な検体との相違が観測された。

今回の解析はエキソームシーケンシングであり、転座等の大規模な組み換えを直接観測することは難しいとも考えられるが、組み換えの一端が遺伝子内にあるような遺伝子融合についてはペアエンドあるいはキメラリードの解析により観測できる可能性もあり、こうした解析のためのプログラム開発を進めている。

また、今回シーケンシングを行った原発不明がんの 11 検体との比較対象として、NCBI の Short Read Archive (SRA)に登録された、乳がん患者 23 名分のエキソームシーケンシングデータ (PRJNA557071) および、前立腺がん患者 10 名のがん細胞と正常細胞のエキソームシーケンシングデータ (PRJNA555457)、およびがんを発症していない複数の検体のデータについてもダウンロードして同様の解析を行い、がんの種類による特徴抽出等の比較検討をすすめていく。

4. 研究成果

雑誌論文 (計19件)、学会発表 (計33件)、図書 (計3件) の学術発表を行った。

本研究成果をまとめると以下の通りである。

HER2 過剰発現をきたす進行乳がん症例に対して、抗 HER2 薬の薬剤耐性を克服すべく研究を行った。抗 HER2 薬に薬剤耐性を示した際には、様々な要因が生じている可能性があげられる。HER2 は EGFR ファミリーの一つであるが、それ以外の EGFR ファミリーの異常並びにそれ以外の膜タンパク貫通型受容体異常の可能性や下流のシグナル経路における PI3K/Akt/mTOR などの異常など数多くの既報がある。我々はそれ以外の因子を同定すべく余剰試料を用いたゲノム解析を計画したが、期待していた結果以外の成果を得た。

HER2 のようなドライバー遺伝子の機能を抑制している治療の際に生じる獲得耐性に関わる遺伝子の多くは、抗悪性腫瘍薬の標的となるようなドライバー遺伝子ではないことが多く、一つの要因によらず多くの遺伝子、さらにはその他の様々な因子が薬剤耐性に関与しているものと考えられた。その一つに薬剤代謝酵素に関連する遺伝子に代表されるように宿主側の因子も重要であるが、それは使用する薬剤によって左右されるため、チロシンキ

ナーゼ阻害薬のような小分子化合物では重要であるものの、抗体薬においては必要不可欠な要因ではなかった。

過去 10 年にわたって、がん免疫療法が盛んに導入されているが、その効果は目を見張るものがある。一部の抗体薬においては標的とした癌化のシグナルを抑制するのみならず、宿主における自己の免疫を活性化する機序が確認されている。しかしながらがん免疫療法のみならず我々が対象とした抗体薬（抗 HER2 薬もふくめて）の効果は一律でなく、宿主側の免疫システムの評価を行うことも抗悪性腫瘍薬における効果の予測因子と考えられる。我々の検討でも抗 HER2 薬を含む治療においては末梢血リンパ球の絶対数がその治療期間に影響を及ぼしていた。末梢血リンパ球も宿主側の免疫システム的一端を担っている。同様の指標として末梢血における白血球、好中球、血小板などの全体数やリンパ球を含めた相対評価が悪性疾患の予後予測指標と期待されるのみならず、抗悪性腫瘍薬の効果予測因子として注目され数多く報告されている。しかしながら、評価となる対象集団が異なったり、評価の指標も変更したりすると再現性がない。そのため、宿主の免疫力を含めた全身状態を評価できる確実性の高いバイオマーカーの検討が必要であると考えられた。このように抗 HER2 薬の治療戦略においても末梢血リンパ球の評価を導入することの成果を得た。それに加えて遺伝子変異を標的とした治療戦略においては、治療法の数多く存在する乳がんではなく、治療法のみならず診断も困難である原発臓器が同定不可能な原発不明癌を対象として全エクソソームシーケンスを行った。その結果では既知の疾患関連変異データベースに関連する遺伝子変異に到達したり、癌化に関連する一塩基変異を同定したりすることが可能であった。治療困難な難治症例においては今後もゲノム医療を連携させ、診断のみならず治療手法の構築が必要であると考えられた。

総括すると治療困難な希少疾患や治療抵抗性の進行がんにおいては適切なタイミングで遺伝子変異を検索するのみならず、患者自身すなわち宿主の免疫システムも含めた全身状態の継続的な評価が重要であると思われた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Iwamoto Takayuki, Fujisawa Tomomi, Shien Tadahiko, Araki Kazuhiro, Sakamaki Kentaro, Sangai Takafumi, Kikawa Yuichiro, Takao Shintaro, Nishimura Reiki, Takahashi Masato, Aihara Tomohiko, Mukai Hirofumi, Taira Naruto	4. 巻 -
2. 論文標題 The efficacy of sequential second-line endocrine therapies (ETs) in postmenopausal estrogen receptor-positive and HER2-negative metastatic breast cancer patients with lower sensitivity to initial ETs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12282-020-01095-y	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 -
1. 著者名 Iwamoto, T., Taira, N., Fujisawa, T., Araki, K., Sakamaki, K., Sangai, T., Kikawa, Y., Shien, T., Takao, S., Sato, M., Goto, Y., Yoshida, T., Takahashi, M., Aihara, T., Mukai, H.,	4. 巻 72
2. 論文標題 Hormonal Therapy Resistant Estrogen-receptor Positive Metastatic Breast Cancer Cohort (HORSE-BC) Study : Current Status of Treatment Selection in Japan,	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Med Okayama	6. 最初と最後の頁 369-374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18926/AMO/56172	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 -
1. 著者名 Fukada Ippei, Araki Kazuhiro, Kobayashi Kokoro, Shibayama Tomoko, Takahashi Shunji, Gomi Naoya, Kokubu Yumi, Oikado Katsunori, Horii Rie, Akiyama Futoshi, Iwase Takuji, Ohno Shinji, Hatake Kiyohiko, Sata Naohiro, Ito Yoshinori	4. 巻 286
2. 論文標題 Pattern of Tumor Shrinkage during Neoadjuvant Chemotherapy Is Associated with Prognosis in Low-Grade Luminal Early Breast Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Radiology	6. 最初と最後の頁 49 ~ 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1148/radiol.2017161548	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 -
1. 著者名 Araki Kazuhiro, Miyoshi Yasuo	4. 巻 7
2. 論文標題 Abundant options to avoid toxicity and alternative strategies for human epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-positive advanced breast cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Translational Cancer Research	6. 最初と最後の頁 S514 ~ S518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tcr.2018.03.39	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 -

1. 著者名 Araki Kazuhiro, Miyoshi Yasuo	4. 巻 25
2. 論文標題 Mechanism of resistance to endocrine therapy in breast cancer: the important role of PI3K/Akt/mTOR in estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 392 ~ 401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12282-017-0812-x	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 -

1. 著者名 Araki Kazuhiro, Ito Yoshinori, Fukada Ippei, Kobayashi Kokoro, Miyagawa Yoshimasa, Imamura Michiko, Kira Ayako, Takatsuka Yuichi, Egawa Chiyomi, Suwa Hirofumi, Ohno Shinji, Miyoshi Yasuo	4. 巻 18
2. 論文標題 Predictive impact of absolute lymphocyte counts for progression-free survival in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer treated with pertuzumab and trastuzumab plus eribulin or nab-paclitaxel	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-018-4888-2	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 -

1. 著者名 Nishimukai Arisa, Inoue Natsuko, Kira Ayako, Takeda Masashi, Morimoto Koji, Araki Kazuhiro, Kitajima Kazuhiro, Watanabe Takahiro, Hirota Seiichi, Katagiri Toyomasa, Nakamori Shoji, Akazawa Kouhei, Miyoshi Yasuo	4. 巻 12
2. 論文標題 Tumor size and proliferative marker geminin rather than Ki67 expression levels significantly associated with maximum uptake of 18F-deoxyglucose levels on positron emission tomography for breast cancers	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0184508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0184508	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 -

1. 著者名 Araki Kazuhiro, Miyoshi Yasuo	4. 巻 376
2. 論文標題 Ribociclib for HR-Positive, Advanced Breast Cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 New England Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 288 ~ 289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMc1615255	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 -

1. 著者名 Araki Kazuhiro, Miyoshi Yasuo	4. 巻 6
2. 論文標題 Switching gear and looking from a different angle in the treatment of HER2-positive disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Translational Cancer Research	6. 最初と最後の頁 S1264 ~ S1268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tcr.2017.09.45	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 -

1. 著者名 Araki Kazuhiro, Fukada Ippei, Yanagi Hiroyo, Kobayashi Kokoro, Shibayama Tomoko, Horii Rie, Takahashi Shunji, Akiyama Futoshi, Ohno Shinji, Ito Yoshinori	4. 巻 35
2. 論文標題 First report of eribulin in combination with pertuzumab and trastuzumab for advanced HER2-positive breast cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Breast	6. 最初と最後の頁 78 ~ 84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.breast.2017.06.015	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 -

1. 著者名 Saeki Toshiaki, Araki Kazuhiro, Shimada Ken, Shigekawa Takashi, Nakayama Hirofumi, Segawa Yoshihiko, Mukai Hirofumi	4. 巻 5
2. 論文標題 Long-term combination chemotherapy using eribulin and trastuzumab for three patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 International Cancer Conference Journal	6. 最初と最後の頁 178 ~ 182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13691-016-0253-y	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 -

1. 著者名 Ishida Naoko, Araki Kazuhiro, Sakai Takehiko, Kobayashi Kokoro, Kobayashi Takayuki, Fukada Ippei, Hosoda Mitsuchika, Yamamoto Mitsugu, Ichinokawa Kazuomi, Takahashi Shunji, Iwase Takuji, Ito Yoshinori, Yamashita Hiroko	4. 巻 23
2. 論文標題 Fulvestrant 500mg in postmenopausal patients with metastatic breast cancer: the initial clinical experience	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 617 ~ 623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12282-015-0612-0	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 -

1. 著者名 Fukada Ippei, Araki Kazuhiro, Kobayashi Kokoro, Shibayama Tomoko, Takahashi Shunji, Horii Rie, Akiyama Futoshi, Iwase Takuji, Ohno Shinji, Hatake Kiyohiko, Hozumi Yasuo, Sata Naohiro, Ito Yoshinori	4. 巻 11
2. 論文標題 Predictive Factors and Value of ypN+ after Neoadjuvant Chemotherapy in Clinically Lymph Node-Negative Breast Cancer	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0162616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0162616	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 -

1. 著者名 Fukada Ippei, Araki Kazuhiro, Kobayashi Kokoro, Shibayama Tomoko, Hatano Masaru, Takahashi Shunji, Iwase Takuji, Ohno Shinji, Ito Yoshinori	4. 巻 5
2. 論文標題 Imatinib could be a new strategy for pulmonary hypertension caused by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in metastatic breast cancer	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 SpringerPlus	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40064-016-3280-4	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 -

1. 著者名 FUKADA IPPEI, ARAKI KAZUHIRO, KOBAYASHI KOKORO, KOBAYASHI TAKAYUKI, HORII RIE, AKIYAMA FUTOSHI, TAKAHASHI SHUNJI, IWASE TAKUJI, ITO YOSHINORI	4. 巻 12
2. 論文標題 Therapeutic effect of taxanes on metastatic breast cancer of various immunohistochemical subtypes	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 663 ~ 669
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2016.4627	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 -

1. 著者名 荒木 和浩, 三木 義男	4. 巻 23
2. 論文標題 進行乳がんに対するオラパリブ	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 腫瘍内科	6. 最初と最後の頁 410-419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 荒木 和浩, 伊藤 良則,	4. 巻 43
2. 論文標題 【遺伝子プロファイリングと癌治療】乳癌治療における多重遺伝子発現解析の現状	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 癌と化学療法	6. 最初と最後の頁 1332-1340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 18. 荒木 和浩	4. 巻 18
2. 論文標題 【乳がんに対する新しい診断技術と治療戦略】乳がんにおけるシグナル伝達系阻害剤のPrecision Medicineは実現するか? PI3K阻害剤、AKT阻害剤、mTOR阻害剤	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 腫瘍内科	6. 最初と最後の頁 234-241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 吉田 和世, 深田 一平, 柴山 朋子, 小林 心, 荒木 和浩, 高橋 俊二, 岩瀬 拓士, 大野 真司, 伊藤 良則,	4. 巻 31
2. 論文標題 トラスツマブ初回投与で重篤な肺障害を認めた乳癌の1例	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 乳癌の臨床	6. 最初と最後の頁 137-141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 Araki Kazuhiro, Ito Yoshinori, Fukada Ippei, Kobayashi Kokoro, Miyagawa Yoshimasa, Imamura Michiko, Kira Ayako, Takatsuka Yuichi, Egawa Chiyomi, Suwa Hirofumi, Ohno Shinji, Miyoshi Yasuo	4. 巻 18
2. 論文標題 Predictive impact of absolute lymphocyte counts for progression-free survival in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer treated with pertuzumab and trastuzumab plus eribulin or nab-paclitaxel	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 982- 988
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-018-4888-2	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 該当する

1. 著者名 Araki Kazuhiro, Miyoshi Yasuo	4. 巻 7
2. 論文標題 Abundant options to avoid toxicity and alternative strategies for human epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-positive advanced breast cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Translational Cancer Research	6. 最初と最後の頁 S514 ~ S518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tcr.2018.03.39	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35件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Araki, K., Ito, Y., Fukada, I., Kobayashi, K., Ohno, S., Miyagawa, Y., Imamura, M., Kira, A., Takatsuka, Y., Egawa, C., Suwa, H., Miyoshi, Y.
2. 発表標題 Predictive impact of absolute lymphocyte counts for progression-free survival in HER2-positive advanced breast cancer treated with pertuzumab and trastuzumab plus eribulin or nab-paclitaxel
3. 学会等名 San Antonio Breast Cancer Symposium 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Araki, K., Fukada, I., Kobayashi, K., Takahashi, S., Ito, Y.
2. 発表標題 Eribulin should be a candidate strategy in combination with pertuzumab plus trastuzumab for taxane pretreated HER2 positive advance breast cancer
3. 学会等名 San Antonio Breast Cancer Symposium 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kobayashi, T., Nakano, K., Tomomatsu, J., Nara, E., Ito, Y., Kobayashi, K., Fukada, I., Araki, K., Shimomura, A., Shimoj, T., Kodaira, M., Yunokawa, M., Yonemori, K., Shimizu, C., Nakamura, K., Kotani, N., Inatani, M., Tamura, K., Takahashi, S.
2. 発表標題 Phase Ia/Ib study of taselisib (GDC-0032), a potent and selective phosphoinositide 3-kinase inhibitor, in Japanese patients with advanced solid tumors or hormone receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (J029196 study)
3. 学会等名 San Antonio Breast Cancer Symposium 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Fukada, I., Araki, K., Kobayashi, K., Gomi, N., Horii, R., Akiyama, F., Takahashi, S., Iiwase, T., Ohno, S., Ito, Y.
2. 発表標題 The pattern of tumor shrinkage is associated with prognosis in low grade luminal early breast cancer during neoadjuvant chemotherapy
3. 学会等名 San Antonio Breast Cancer Symposium 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 藤澤 知巳, 平 成人, 荒木 和浩, 岩本 高行, 木川 雄一郎, 坂巻 顕太郎, 相原 智彦, 高橋 将人, 向井 博文, 三階 貴史, 高尾 信太郎
2. 発表標題 内分泌療法耐性ER陽性転移乳癌に対する二次内分泌療法のコホート研究 HORSE-BC-研究報告
3. 学会等名 日本乳癌学会総会, 27回
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒木 和浩
2. 発表標題 当院のレセプトデータを用いた悪性腫瘍症例の現状の検討
3. 学会等名 日本内科学会 108
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 文 亜也子, 樋口 智子, 藤本 由希枝, 西向 有沙, 吉良 亜矢子, 宮川 義仁, 村瀬 慶子, 今村 美智子, 荒木 和浩, 高塚 雄一, 北島 一宏, 三好 康雄
2. 発表標題 転移・再発乳癌の転移部位と原発巣におけるSUVmax値の検討
3. 学会等名 日本乳癌学会総会, 26回
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾澤 宏美, 藤本 由希枝, 樋口 智子, 西向 有沙, 吉良 亜矢子, 宮川 義仁, 文 亜也子, 村瀬 慶子, 今村 美智子, 荒木 和浩, 高塚 雄一, 三好 康雄
2. 発表標題 乳癌のサブタイプ別の好中球・リンパ球比の予後因子としての意義の検討
3. 学会等名 日本乳癌学会総会, 26回
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 樋口 智子, 藤本 由希枝, 渡邊 隆弘, 飛田 陽, 西向 有沙, 柳井 亜矢子, 宮川 義仁, 尾澤 宏美, 文 亜也子, 村瀬 慶子, 今村 美智子, 荒木 和浩, 高塚 雄一, 北島 一宏, 三好 康雄
2. 発表標題 FDG-PETにおけるSUVmax値の予後因子の意義は乳癌局所における免疫環境によって異なる
3. 学会等名 日本乳癌学会総会, 26回
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤本 由希枝, 渡邊 隆弘, 飛田 陽, 樋口 智子, 西向 有沙, 吉良 亜矢子, 宮川 義仁, 尾澤 宏美, 文 亜也子, 村瀬 慶子, 今村 美智子, 荒木 和浩, 高塚 雄一, 三好 康雄
2. 発表標題 腫瘍免疫:基礎から臨床へ 乳癌における腫瘍浸潤リンパ球と好中球・リンパ球比の予後因子としての意義のサブタイプ別検討
3. 学会等名 日本乳癌学会総会, 26回
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今村 美智子, 文 亜也子, 尾澤 宏美, 樋口 智子, 藤本 由希枝, 吉良 亜矢子, 西向 有沙, 宮川 義仁, 村瀬 慶子, 荒木 和浩, 森本 卓, 高塚 雄一, 三好 康雄
2. 発表標題 転移・再発乳癌における抗HER2薬の治療効果における末梢血リンパ球数、好中球リンパ球比の意義の検討
3. 学会等名 日本乳癌学会総会, 26回
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荒木 和浩, 伊藤 良則, 深田 一平, 小林 心, 高橋 俊二, 大野 真司, 宮川 義仁, 今村 美智子, 村瀬 慶子, 吉良 亜矢子, 西向 有沙, 樋口 智子, 尾澤 宏美, 藤本 由希枝, 文 亜也子, 高塚 雄一, 稲留 遵一, 柄川 千代美, 諏訪 裕文, 三好 康雄
2. 発表標題 HER2陽性再発・転移乳癌の治療戦略 末梢血リンパ球数は抗HER2療法を行う際のHER2陽性進行乳癌の効果予測因子となりえるか
3. 学会等名 日本乳癌学会総会, 26回
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荒木 和浩, 伊藤 良則, 高橋 俊二, 小林 心
2. 発表標題 HER2陽性進行乳癌での抗HER2併用療法の効果予測因子としての末梢血リンパ球の重要性
3. 学会等名 日本内科学会雑誌, 107
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮川 義仁, 荒木 和浩, 尾澤 宏美, 藤本 由希枝, 樋口 智子, 西向 有沙, 吉良 亜矢子, 文 亜也子, 村瀬 慶子, 今村 美智子, 高塚 雄一, 三好 康雄
2. 発表標題 新規バイオマーカーの臨床応用、予後予測因子・治療効果予測因子 進行・再発乳癌におけるエリブリンの効果と好中球リンパ球比の検討
3. 学会等名 日本乳癌学会総会, 26回
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上 奈都子, 渡邊 隆弘, 飛田 陽, 樋口 智子, 藤本 由希枝, 西向 有沙, 吉良 亜矢子, 宮川 義仁, 尾澤 宏美, 文 亜也子, 村瀬 慶子, 今村 美智子, 荒木 和浩, 高塚 雄一, 北島 一宏, 三好 康雄
2. 発表標題 術前化学療法における腫瘍浸潤リンパ球とFDG-PET検査のSUVmax値に基づく病理学的完全奏効予測能の検討
3. 学会等名 日本乳癌学会総会, 26回
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤本 由希枝, 樋口 智子, 吉良 亜矢子, 西向 有沙, 宮川 義仁, 文 亜也子, 村瀬 慶子, 今村 美智子, 山野 理子, 高塚 雄一, 荒木 和浩, 三好 康雄
2. 発表標題 術前化学療法後の非病理学的完全奏効群の予後を規定する因子の同定
3. 学会等名 日本乳癌学会総会, 25回
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊 隆弘, 飛田 陽, 井上 奈都子, 今村 美智子, 荒木 和浩, 廣田 誠一, 三好 康雄
2. 発表標題 術前化学療法の効果予測因子としての腫瘍浸潤リンパ球(TIL) 乳癌全サブタイプにおける包括的研究
3. 学会等名 日本乳癌学会総会, 25回
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西向 有沙, 藤本 由希枝, 樋口 智子, 吉良 亜矢子, 宮川 義仁, 文 亜也子, 村瀬 慶子, 今村 美智子, 高塚 雄一, 荒木 和浩, 三好 康雄
2. 発表標題 乳癌の術前、術後経過中における骨代謝マーカーTRACP-5bと骨密度の相関の検討
3. 学会等名 日本乳癌学会総会, 25回
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 諏訪 裕文, 清水 華子, 太治 智愛, 山口 あい, 沖代 格次, 稲留 遵一, 柄川 千代美, 今村 美智子, 吉良 亜矢子, 宮川 義仁, 村瀬 慶子, 藤本 由希枝, 荒木 和浩, 高塚 雄一, 三好 康雄
2. 発表標題 HER2陽性進行再発乳癌に対するnab-パクリタキセル+トラスツズマブ±ペルツズマブ療法
3. 学会等名 日本癌治療学会学術集会抄録集, 55回
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柴田 恭子, 野田 雅史, 小林 政義, 河岡 千寿, 池田 宣子, 森場 由美子, 本庄 紀子, 荒木 和浩, 富田 尚裕, 西村 裕美子, 三好 康雄
2. 発表標題 進行大腸がん術後再発症例に対する薬物過敏反応と外来化学療法室看護師の役割
3. 学会等名 日本癌治療学会学術集会抄録集, 55回
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三階 貴史, 藤澤 知巳, 平 成人, 荒木 和浩, 岩本 高行, 木川 雄一郎, 枝園 忠彦, 高尾 信太郎, 佐藤 雅子, 後藤 與四成, 吉田 崇, 高橋 将人, 相原 智彦, 坂巻 顕太郎, 向井 博文
2. 発表標題 内分泌療法耐性転移乳癌に対する二次内分泌療法のコホート研究 治療選択の現状
3. 学会等名 日本癌治療学会学術集会抄録集, 55回
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今村 美智子, 渡邊 隆弘, 飛田 陽, 吉良 亜矢子, 樋口 智子, 西向 有沙, 藤本 由希枝, 宮川 義仁, 文 亜也子, 村瀬 慶子, 高塚 雄一, 荒木 和浩, 廣田 誠一, 三好 康雄
2. 発表標題 乳癌術前化学療法症例における腫瘍浸潤リンパ球と好中球・リンパ球比の相関の検討
3. 学会等名 日本乳癌学会総会, 25回
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 荒木 和浩, 深田 一平, 柳 裕代, 小林 心, 柴山 朋子, 高橋 俊二, 大野 真司, 伊藤 良則,
2. 発表標題 初発・再発乳癌に対する化学療法(単独および併用療法)の新たな展開 トラスツズマブ既治療HER2陽性進行乳癌のエリブリン+ペルツズマブ+トラスツズマブの有効性と安全性の検討
3. 学会等名 日本乳癌学会総会, 25回
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 荒木 和浩, 伊藤 良則, 高橋 俊二
2. 発表標題 HER2陽性進行乳癌に対するトラスツズマブとペルツズマブ併用におけるエリプリンの薬物動態を含めた安全性と有効性の検討
3. 学会等名 日本内科学会雑誌, 106
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮川 義仁, 藤本 由希枝, 樋口 智子, 吉良 亜矢子, 西向 有沙, 文 亜也子, 村瀬 慶子, 今村 美智子, 高塚 雄一, 荒木 和浩, 三好 康雄
2. 発表標題 早期乳癌における血清HER2値の臨床的意義の検討
3. 学会等名 日本乳癌学会総会, 25回
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉良 亜矢子, 樋口 智子, 西向 有沙, 藤本 由希枝, 宮川 義仁, 文 亜也子, 村瀬 慶子, 今村 美智子, 高塚 雄一, 荒木 和浩
2. 発表標題 転移・再発乳癌の転移部位と原発巣におけるバイオロジーの相関の検討
3. 学会等名 日本乳癌学会総会, 25回
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井上 奈都子, 樋口 智子, 西向 有沙, 藤本 由希枝, 柳井 亜矢子, 宮川 義仁, 村瀬 慶子, 文 亜也子, 盛本 浩二, 今村 美智子, 高塚 雄一, 山野 理子, 荒木 和浩, 三好 康雄,
2. 発表標題 原発性乳癌におけるFDG-PETのSUVmax値を規定している因子の同定
3. 学会等名 日本乳癌学会総会, 25回
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井上 奈都子, 西向 有沙, 竹田 雅司, 盛本 浩二, 樋口 智子, 藤本 由希枝, 宮川 義仁, 荒木 和浩, 北島 一宏, 渡邊 隆弘, 廣田 誠一, 片桐 豊雅, 三好 康雄
2. 発表標題 乳癌においてglucose transporter-1の発現パターンはFDG-PETのSUVmax値と相関(英語)
3. 学会等名 日本癌学会総会記事 76回
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 深田 一平, 小林 心, 荒木 和浩, 柴山 朋子, 照屋 なつき, 稲垣 里奈, 倉田 麻美, 高橋 俊二, 堀井 理絵, 秋山 太, 岩瀬 拓士, 大野 真司, 戸井 雅和, 伊藤 良則
2. 発表標題 S-1を用いた乳癌術後補助療法における口腔内崩壊錠と顆粒剤の嗜好に関するアンケート調査の中間報告
3. 学会等名 日本乳癌学会総会, 24回,
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 柴山 朋子, 深田 一平, 小林 心, 荒木 和浩, 伊藤 良則, 高橋 俊二, 大野 真司
2. 発表標題 転移乳癌に対する2週投与1週休薬によるS-1の安全性と効果の検討
3. 学会等名 日本乳癌学会総会, 24回,
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 市村 佳子, 深田 一平, 柴山 朋子, 倉田 麻美, 稲垣 里奈, 照屋 なつき, 小林 心, 荒木 和浩, 高橋 俊二, 堀井 理絵, 秋山 太, 伊藤 良則, 岩瀬 拓士, 大野 真司,
2. 発表標題 術前化学療法中に病状増悪が認められた乳癌患者の臨床病理学的特徴と予後解析
3. 学会等名 日本乳癌学会総会, 24回,
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 吉田 和世, 深田 一平, 柴山 朋子, 照屋 なつき, 小林 心, 荒木 和浩, 稲垣 里奈, 倉田 麻美, 高橋 俊二, 岩瀬 拓士, 大野 真司, 伊藤 良則
2. 発表標題 FEC療法におけるペグフィルグラスチム投与時期の検討
3. 学会等名 日本乳癌学会総会, 24回,
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 貴志 美紀, 小林 心, 柴山 朋子, 深田 一平, 荒木 和浩, 高橋 俊二, 堀井 理絵, 秋山 太, 岩瀬 拓士, 大野 真司, 伊藤 良則
2. 発表標題 T1bNOMO/HER2陽性早期乳癌に対する術後化学療法とトラスツマブの有用性の検討
3. 学会等名 日本乳癌学会総会, 24回,
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 荒木 和浩
2. 発表標題 末梢血リンパ球数は抗HER2療法を行う際のHER2陽性進行乳癌の効果予測因子となりえるか
3. 学会等名 第26回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Araki, K. Ito, Y. Fukada, I. Kobayashi, K. Ohno, S. Miyagawa, Y. Imamura, M. Kira, A. Takatsuka, Y. Egawa, C. Suwa, H. Miyoshi, Y.
2. 発表標題 Predictive impact of absolute lymphocyte counts for progression-free survival in HER2-positive advanced breast cancer treated with pertuzumab and trastuzumab plus eribulin or nab-paclitaxel
3. 学会等名 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 1. 荒木 和浩	4. 発行年 2019年
2. 出版社 じほう	5. 総ページ数 200
3. 書名 【逸脱症例から学ぶ がん薬物療法 標準治療の実践!】(第2章)がん合併症マネジメント 脊髄圧迫	

1. 著者名 荒木 和浩, 三好 康雄,	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本臨床社	5. 総ページ数 169
3. 書名 【乳癌-診断・治療の最新知見-】乳癌診療における標的遺伝子	

1. 著者名 3. 荒木 和浩, 三好 康雄,	4. 発行年 2017年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 244
3. 書名 乳癌のすべて】診断・治療の進歩 乳癌に対する血管新生阻害療法の現状と将来展望 乳癌でも新規の血管新生阻害薬はベバシズマブを超えられるか, 医学のあゆみ	

〔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