

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25830101

研究課題名(和文)乳がんのホルモン治療に対するサロゲートマーカーIHC-Ki67の妥当性の検討

研究課題名(英文)The clinical utility for IHC ki67 after pre-operative short term hormone therapy

## 研究代表者

岩本 高行(Iwamoto, Takayuki)

岡山大学・医学部・客員研究員

研究者番号：40627238

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)：近年、不要な抗がん剤省略のために短期ホルモン剤投与後のIHC Ki67が注目されているが、その生物学的動態は未だ不明な点も多く臨床導入には至っていない。本研究では術前短期ホルモン剤投与前後の腫瘍の免疫染色Ki67と遺伝子マーカーの検討を行う。現在までに腫瘍の収集、免疫学的検討は終了している。しかし、当初予定していた遺伝子解析・検討に関しては機器のメンテナンス、故障などで手間取っている。新たに徳島大学との研究協力が締結できたので、当院での臨床試験委員会に2015年6月に通過予定なのでその後解析を再開予定である。結果は近日中に学会発表、論文投稿予定である。

研究成果の概要(英文)：Recently, IHC Ki67 after short-term hormone therapy is one of the hot topics to omit unnecessary chemotherapy for hormone receptor positive breast cancers. However, its biological processes have not been unknown. In this study we are under investigating IHC Ki67 and genomic profiling before and after short-term hormone therapy. So far, we have completed the collection of samples and immunological study. However, it will take another time to perform profiling of samples, because of maintenance of equipment, failure, etc. After the new research collaborations with Tokushima University will be allowed by the clinical trials committee at our institution, we will resume the profiling of samples. The results will be coming.

研究分野：乳癌遺伝子領域

キーワード：乳癌 バイオマーカー 遺伝子マーカー 免疫染色Ki67 術前短期ホルモン療法

## 1. 研究開始当初の背景

### ホルモン受容体陽性乳がんに対するバイオマーカー

乳がんの約70%にホルモン受容体が発現しており、その大多数がホルモン剤治療の適応となるが、抗がん剤の使用に関しては生物学的特性によって決定される。欧米の一部では抗がん剤適応の指標として genomic marker が用いられており、近年、その使用の増加にともなって抗がん剤の使用が減少してきており、適切なテーラーメイド治療に genomic marker が貢献していると予想される。しかし、genomic marker は高価であり、本邦ではその使用は保険では認められておらず、その他大多数の国々でも genomic marker の使用頻度は低い。よって、代替マーカーとして、日常診療では安価で簡便な免疫染色(IHC) Ki67 がホルモン受容体陽性乳がんの治療戦略の決定に用いられているが、そのエビデンスレベルは低い。近年、IHC Ki67 に比べてより感度の高いバイオマーカーとして短期ホルモン剤投与後の IHC Ki67 が注目されているが、その生物学的動態は未だ不明な点も多く臨床導入には至っていない。ホルモン受容体陽性乳がんに対する安価で簡便なバイオマーカーの確立は、今後の重要な研究課題であると考えられる。

ホルモン受容体陽性乳がんに対する genomic marker は有効であるが、高価でありその使用は限定的であるが、安価で簡便なバイオマーカー IHC Ki67 はそのエビデンスレベルが低い。また、ホルモン剤投与後の Ki67 の上昇は後天的な治療抵抗性に関連があるとの報告もあるが未だ詳細は不明である。そこで本研究では、1) 世界に先駆けて cDNA マイクロアレイを用いて、術前短期ホルモン剤投与後の

IHC Ki67 と genomic marker の感度を比較検討してより簡便で感度の高いバイオマーカーの確立と2) 術前短期ホルモン剤投与後の IHC Ki67 の上昇症例よりホルモン療法抵抗性症例に対する新たな Druggable target の網羅的探索、を目的としていることが特色であり、有益である。

## 2. 研究の目的

本研究では、ホルモン受容体陽性乳がんに対する短期ホルモン剤投与後の IHC Ki67 の臨床応用の可能性を遺伝子発現を用いて評価し、**ホルモン受容体陽性乳がんに対する新たなバイオマーカーの確立**を目指す。

## 3. 研究の方法

### 1 匿名化

研究参加への同意が得られたのち、対応表を用いて連結可能 ID を割り振る。本研究ではプロファイリングより得られた腫瘍間での遺伝子発現とカルテから得られる臨床データが解析の対象であるが、これらは匿名化 ID を付したあとで保管する。

### 2 短期ホルモン剤投与

閉経前症例はタモキシフェン酸塩 20mg (商品名: ノルバデックス錠 20mg) 閉経後症例はレトロゾール 2.5mg (商品名: フェマーラ錠 2.5mg) として1日1回経口内服する。内服は手術日前日より14日前より開始し手術日前日に内服中止とする。

### 3 術後治療

術後治療は医師により日常診療で行われている標準治療を推奨とする。ホルモン治療に関しては、術前治療で用いられた同一製剤を必要な時期から再開する。

#### 4 腫瘍の採取とプロファイリング

当院で行われるホルモンレセプター陽性無治療原発性乳がんに対する手術症例 60 例を対象とする。診断時と手術時の標本摘出後、通常の臨床診断に用いる検体の余剰分のうちそれぞれ 0.125 g の腫瘍を切り出し、RNA later を用いて RNA を抽出し、-80 で profiling まで保存する。Profiling (試料の解析) は共同研究機関である東海大学 医学部 外科学系 乳腺・内分泌外科 教授 徳田裕、伊勢原研究推進部 教育・研究支援センター/徳島大学 疾患プロテオゲノム研究センター・ゲノム制御分野 片桐豊雅に依頼する。Affymetrix U133 Plus2 gene chips を用いて網羅的に行い、データの解析はすでに所有しているソフトウェア R software version 2.7.2 (<http://www.r-project.org>) を使用する予定である。遺伝子のプロファイリングには通常検査の余剰検体を用いる予定であるが、IHC-Ki67 の定量に関しては日常の検査の範囲内であるので診断時と手術時の検体を用いて、日常診療のプロトコールに則って評価を行う。

#### 5 臨床データの収集

カルテより得られる血液検査データ、画像検査データ (X 線、CT, MRI や PET)、手術記録、病理学的検査 (ER, PR, Ki67、腫瘍径、リンパ節、Grade や組織型)、腫瘍の遺伝子検査、予後データや治療内容に関するデータを収集する。

#### 6 データの保管

プロファイリングされた遺伝子情報、解析データや臨床データは施錠可能なスペースに厳重に保管する。

### 4 . 研究成果

本研究では術前短期ホルモン剤投与前後の腫瘍の免疫染色 Ki67 と遺伝子マーカーの検討を行う。現在までに腫瘍の収集、免疫学的検討は終了している。必要な臨床情報の抽出も終わっている。しかし、当初予定していた岡山大学 薬学部での遺伝子解析が機器の故障とメンテナンスで不可能になり、新たに東海大学との研究協力を結び解析を進めようとしていた。しかし、東海大学でも遺伝子プロファイリングが機器の故障などで難しいことが判明し、再度研究協力を求めた。新たに徳島大学との研究協力が締結できたので、当院での臨床試験委員会に 2015 年 6 月に通過予定なのでその後解析を再開予定である。結果は近日中に学会発表、論文投稿予定である。

#### 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 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)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

岩本 高行 ( IWAMOTO, Takayuki )

岡山大学・医学部・客員研究員

研究者番号 : 40627238