

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K10570

研究課題名(和文)トリプルネガティブ乳癌における免疫能を評価する新規亜分類と臨床的有用性の研究

研究課題名(英文) New Classification of triple negative breast cancer (TNBC) based on immune status with clinical characteristic

研究代表者

古川 孝広 (Kogawa, Takahiro)

国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院・非常勤医員

研究者番号：70444916

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)：乳癌患者の治療効果予測として、腫瘍浸潤リンパ球(TILs)高値が抗腫瘍免疫の指標として指摘されている。本研究ではTILsやそのサブセットの免疫染色(IHC)を行ない治療効果予測・予後予測となるか、ひいては腫瘍部における免疫細胞がどのように抗腫瘍効果を発揮するかを明らかにする。TNBCは遺伝子発現データで亜分類されるようなヘテロな腫瘍であり、IHCを用いたTNBC亜分類に加え、TILsサブセットを介して免疫チェックポイント阻害剤の効果の期待できる対象が出現するかを探索的に検討する。高TIL(TIL40%以上)および高ki-67(40%以上)はpCRと関連していました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

TNBCは比較的稀な乳がんであるが、遺伝性乳がん卵巣癌症候群のBRCA1遺伝子の変化との関わりが強いことなど、若年性乳がんでの発症が多い。AYA世代における乳がんは、結婚や出産などのライフイベントの多い時期であることから、早急に対応が必要な疾患である。我々の研究はこのTNBCの亜分類を行い、将来的な個別化医療につながる研究となり、新薬開発にポジティブな影響を与える可能性がある。

研究成果の概要(英文)：High levels of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) have been suggested as an indicator of anti-tumor immunity as a predictor of treatment response in breast cancer patients. In this study, immunohistologic assay (IHC) of TILs and their subsets will be performed to determine whether TIL is predictive of treatment response and prognosis. TNBC is a heterogeneous tumor subclassified by gene expression data. TNBC subclassification by IHC, TNBC is also a target for potential immune checkpoint inhibitor effects through TILs subsets. In addition to the TNBC subclassification using IHC, we will explore the emergence of targets that may benefit from checkpoint inhibitors.

High TIL and high ki-67 were the most predictive biomarkers for pCR in TNBC. Lack of Vimentin was correlated with high TIL, and it implicates that vimentin based on IHC could show Mesenchymal subtype. Further investigation to assess the microenvironment of tumor is needed to explore predictive biomarkers of pCR.

研究分野：乳がん

キーワード：トリプルネガティブ乳がん TIL 亜分類

1. 研究開始当初の背景

抗癌剤の効果予測に関する検討は重要な臨床的課題であり、多くの癌種で免疫因子の腫瘍浸潤リンパ球(TILs)が効果予測、予後予測に有用であると報告されている。特にトリプルネガティブ乳癌(TNBC)において TILs が効果予測や、予後予測をすることが報告されている。

MIB-1 高値に示されるような細胞増殖が活発な悪性度の高い TNBC の腫瘍内において、新たな遺伝子変異が加わることや、治療効果が得られやすく容易に腫瘍崩壊が起こることで、抗原提示が得られやすいこと、さらに IFN- γ の分泌により MHC class I 発現が得られやすく、CD8 リンパ球の誘導と活性化が起こることなどで、抗腫瘍免疫の活性につながりやすいと推測される。また、腫瘍間質においては TGF- β が EMT を促進し CAF の発現、腫瘍転移につながると考えられており、さらに Treg を誘導することで抗腫瘍免疫の減弱することも示唆されている。このような免疫応答が起こる際には PD-L1 の発現亢進があることも指摘されており、TILs は様々な免疫応答により惹起されていると考えられる。多重染色による腫瘍周囲の免疫細胞の性格を評価することで、TILs 高値以外の抗腫瘍効果の予測に有用であることが期待される。

また、TNBC には亜分類することで pCR や予後の予測につながると考えられているが、その精度の向上は重要である。Lehman らの TNBC7 亜分類のうち IM (immune-modulate) と呼ばれるグループや、Burstein らの提唱した TNBC4 亜分類のうち BLIA(basal-like/ immune-activated) と定義されるグループでは、特に免疫能が活発であり、特定の化学療法や免疫療法が有効な可能性がある。また、RPPA による分類でも免疫能の高いグループで治療効果が良好であることも明らかにした。特に TILs 高値並びに PD-L1 高値に代表されるような免疫原性の高い腫瘍では、TNBC の標準治療として用いられる免疫チェックポイント阻害剤の効果が期待される。IHC による TNBC の亜分類ごとに、免疫チェックポイント阻害剤を含む分子標的薬や殺細胞性抗がん剤を用いた個別化医療が可能となれば、簡便並びに安価で治療選択が可能となる。本研究により将来の治療開発につながる IHC バイオマーカーの評価を行う。

2. 研究の目的

乳癌患者の治療効果予測として、TILs 高値が抗腫瘍免疫の指標として指摘されている。本研究では TILs やそのサブセットの免疫染色(IHC)を行ない治療効果予測・予後予測となるか、ひいては腫瘍部における免疫細胞がどのように抗腫瘍効果を発揮するかを明らかにする。TNBC は遺伝子発現データで亜分類されるようなヘテロな腫瘍であり、IHC を用いた TNBC 亜分類に加え、TILs サブセットを介して免疫チェックポイント阻害剤の効果の期待できる対象が出現するかを探索的に検討する。

主要評価項目：

TNBC を TILs を含む免疫染色により亜分類することで、術前化学療法(アンスラサイクリン、タキサン)による pCR を予測することを証明する。

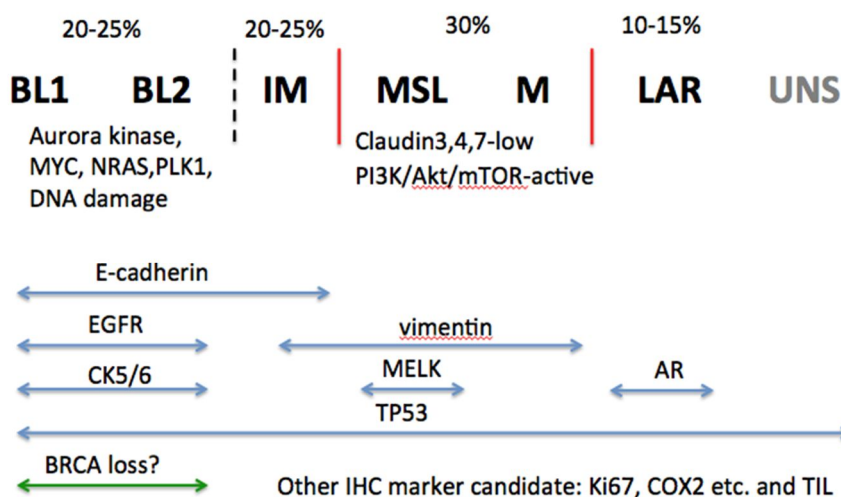
副次評価項目：

- (1) HE標本において、TILsとpCR rateの相関性を評価する。
- (2) TILsサブセット毎に、TILsとpCR rateの相関性を評価する。
- (3) アーカイブFFPEサンプルを用いて遺伝子発現解析を実施し、従来のTNBCの亜分類を実施し、免疫染色による分類法との相関を評価する。

3 . 研究の方法

対象は浸潤性乳癌と組織学的に診断されている原発性乳癌のうち、Stage I-IIIの術前化学療法を実施したトリプルネガティブ乳がん症例。術前化学療法が当院の電子カルテが運用され始めた2013年1月以降に開始され、2019年12月までに根治切除が予定され、治療開始時に20歳以上の女性。診断時 Performance status (PS) : 0-1 (Eastern Cooperative Oncology Group ; ECOG) と示されている症例。当センターに診断時標本が保管され、余剰検体の研究目的の使用に対する包括同意が得られた症例を対象とする。

IHC として EGFR、E-cadherin、vimentin、CK5/6、AR 並びに多重染色による TILs の評価を行い、それぞれの発現レベル(H-score)による pCR、予後の予測につながるかを評価する。



4 . 研究成果

予後調査、染色などは全て実施し、現在統計学的な解析を実施中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 楠原正太, 古川孝広, 下川元継 ら
2. 発表標題 Baseline neutrophil to lymphocyte ratio is predictor of longer OS of metastatic BC patients treated with eribulin
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川依子, 古川孝広, 下川元継 ら
2. 発表標題 Revisit the risk factors of recurrence in node involved HER2-positive breast cancer.
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chikako Funasaka, Takahiro Kogawa, Naoya Sakamoto et al.
2. 発表標題 Utility of immunohistochemistry-based biomarkers for predicting pathological complete response in early-stage triple-negative breast cancer
3. 学会等名 JSMO 2024
4. 発表年 2024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
研究分担者	土井 俊彦 (DOI TOSHIHIKO) (20522907)	国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院・科長 (82606)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	設楽 紘平 (SHITARA KOUHEI) (20730419)	国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院・医長 (82606)	
研究分担者	藤井 誠志 (FUJII SEIJI) (30314743)	国立研究開発法人国立がん研究センター・先端医療開発センター・ユニット長 (82606)	
研究分担者	原野 謙一 (HARANO KENICHI) (80627258)	国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院・医員 (82606)	
研究分担者	内藤 陽一 (NAITOU YOUICHI) (90590373)	国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院・医員 (82606)	

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