

令和 4 年 5 月 21 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08569

研究課題名(和文) 乳癌センチネルリンパ節におけるmicroRNA発現解析を用いた転移予測法の開発

研究課題名(英文) Development of prediction model for sentinel lymph node metastasis by means of microRNA expression analysis

研究代表者

三宅 智博 (Miyake, Tomohiro)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：00636110

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、手術で摘出したER陽性HER2陰性乳癌の原発巣からTotal RNAを抽出し網羅的なmicroRNA発現解析をおこなった結果、センチネルリンパ節転移と密接に関わる3種類のmicroRNA(miR-98, miR-22, miR-223)を同定した。さらに、miR-98・臨床学的腫瘍径(cT)・脈管侵襲(LVI)の3つの因子を用いて、従来広く使われてきたセンチネルリンパ節転移予測モデル(MSKCCノモグラム)よりも高精度な予測モデルの開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、低侵襲な腋窩ステージング法としてセンチネルリンパ節生検が広く行われるが、それでもリンパ浮腫や腋窩の疼痛などの術後合併症リスクを少なからず含有する。我々が開発した高精度なセンチネルリンパ節転移予測モデルを用いることで、センチネルリンパ節転移リスクの低いER陽性HER2陰性乳癌に対しては不必要な腋窩ステージング手術を省略することが可能となり、その結果、リンパ浮腫や腋窩の疼痛などの術後合併症を伴わない究極の低侵襲腋窩ステージングが可能となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：In the present study, total RNA was extracted from the surgical specimen of ER-positive and HER2-negative (ER+/HER2-) breast cancer and comprehensive microRNA expression analysis was performed. As a result, miR-98, miR-22 and miR-223, closely related to sentinel lymph node metastasis (SLNM), were identified. In addition, we have developed a prediction model consisting of miR-98, tumor size, and lymphovascular invasion for SLNM with high accuracy, which outperformed the conventional Memorial Sloan Kettering Cancer Center nomogram, in ER+/HER2- breast cancer.

研究分野：乳腺内分泌外科

キーワード：乳癌 microRNA 腋窩リンパ節転移 センチネルリンパ節 予測モデル

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

乳癌の腋窩リンパ節への転移状況は最も重要な予後予測因子であり、術後補助療法を決定する上で必須の情報と言える。現在、非侵襲的な腋窩ステージング手術としてセンチネルリンパ節生検が用いられているが、決して少なくない頻度の合併症を伴う。そのため、手術の代用となる腋窩リンパ節転移予測モデルが、主に病理学的・分子生物学的特徴に基づいて開発されてきたが、未だその精度は十分であるとは言えない。

### 2. 研究の目的

ER 陽性 HER2 陰性乳癌のセンチネルリンパ節転移に関わる microRNA を同定し、従来よりも高精度なセンチネルリンパ節転移予測モデルを開発する。

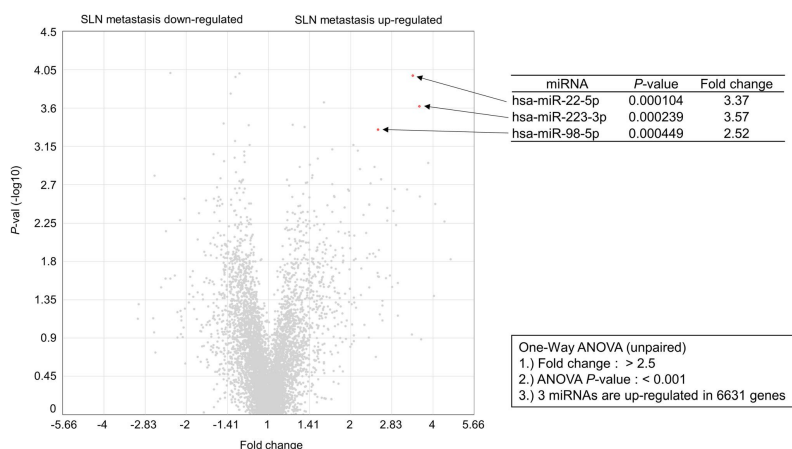
### 3. 研究の方法

ER 陽性 HER2 陰性乳癌の手術検体から Total RNA を抽出し、網羅的に microarray microRNA 発現解析を行うことで、センチネルリンパ節転移と関連する microRNA を同定する (Discovery set : センチネルリンパ節転移陽性 10 例、転移陰性 10 例)。さらに、センチネルリンパ節転移関連 microRNA と臨床病理学的因子を組み合わせることで、センチネルリンパ節転移予測モデルを作成する (Training set : センチネルリンパ節転移陽性 31 例、転移陰性 69 例)。最後に、我々の予測モデルの予測精度を別コホートにおいても確認する (Validation set : センチネルリンパ節転移陽性 31 例、転移陰性 69 例)。

### 4. 研究成果

Discovery set において、センチネルリンパ節転移と密接に関わる ( $P < 0.001$ , fold-change  $> 2.5$ ) 3 種類の microRNA (miR-98, miR-22, miR-223) を同定した (図 1)。

図 1



さらに、Training set において、miR-98・腫瘍径・脈管侵襲の 3 つの因子を組み合わせた高精度なセンチネルリンパ節転移予測モデルを作成した (図 2)。我々の予測モデルの精度 (AUC, 0.877) は従来の Memorial Sloan Kettering Cancer Center ノモグラムの精度 (AUC, 0.694) を上回った (図 3)。

図 2

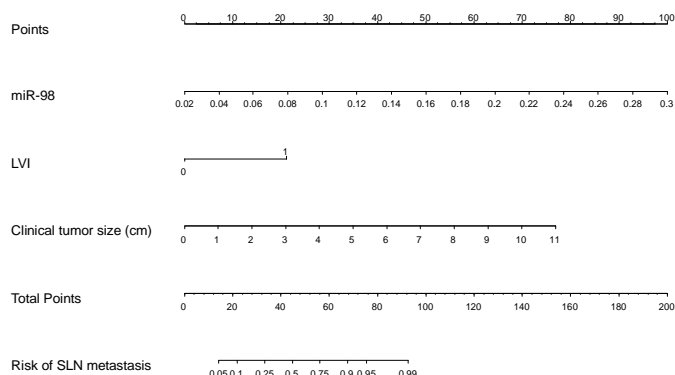
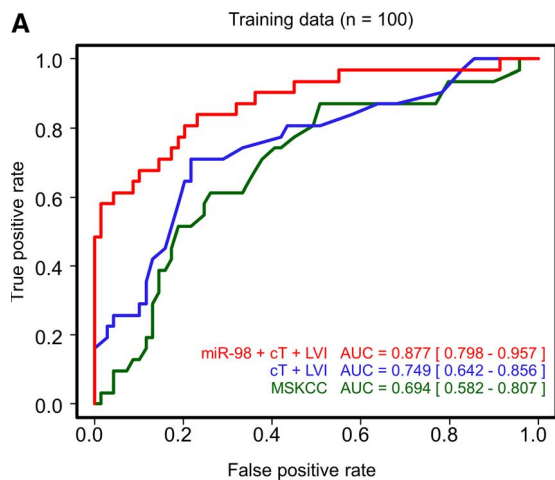
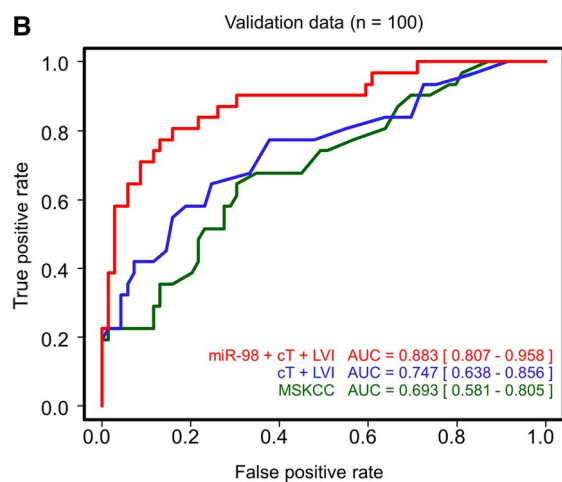


図 3



我々の予測モデルは Validation set においても再現性を持って高精度な予測能を示し(AUC, 0.883) ER 陽性 HER2 陰性乳癌のサブセットにおいては、従来の Memorial Sloan Kettering Cancer Center ノモグラムの予測精度 (AUC, 0.693) を上回った (図 4)。

図 4



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Okuno Jun, Miyake Tomohiro, Sota Yoshiaki, Tanei Tomonori, Kagara Naofumi, Naoi Yasuto, Shimoda Masafumi, Shimazu Kenzo, Kim Seung Jin, Noguchi Shinzaburo	4. 巻 28
2. 論文標題 Development of Prediction Model Including MicroRNA Expression for Sentinel Lymph Node Metastasis in ER-Positive and HER2-Negative Breast Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 310 ~ 319
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1245/s10434-020-08735-9	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 Okuno Jun, Miyake Tomohiro, Shimazu Kenzo, Noguchi Shinzaburo	4. 巻 27
2. 論文標題 ASO Author Reflections: MicroRNA-Based Nomogram for Prediction of Sentinel Lymph Node Metastasis in ER+/HER2- Breast Cancer in Hoping for a Possible Omission of Sentinel Lymph Node Biopsy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 810 ~ 811
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1245/s10434-020-08797-9	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 奥野 潤、三宅 智博、草田 義昭、多根井 智紀、直居 靖人、加々良 尚文、下田 雅史、島津 研三、金 昇晋、野口 眞三郎
2. 発表標題 ER陽性HER2陰性乳癌におけるmicroRNA発現解析を用いたセンチネルリンパ節転移予測モデルの開発
3. 学会等名 第28回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥野潤、三宅智博、多根井智紀、直居靖人、加々良尚文、下田雅史、島津研三、金昇晋、野口眞三郎
2. 発表標題 ER陽性HER2陰性乳癌の腋窩リンパ節転移に関わるmicroRNAについての解析
3. 学会等名 第27回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2019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	島津 研三  (Shimazu Kenzo)  (30448039)	大阪大学・医学系研究科・教授   (14401)	

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
---------	---------