

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 5 年 6 月 4 日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18039

研究課題名（和文）トリプルネガティブ乳癌におけるZEB1遺伝子の意義

研究課題名（英文）Significance of ZEB1 gene in triple negative breast cancer

研究代表者

菊池 真理子（Kikuchi, Mariko）

北里大学・医学部・講師

研究者番号：90525403

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）：当院にてトリプルネガティブ乳癌の術前化学療法を施行した検体を用いて、ZEB1遺伝子が化学療法抵抗性や予後と関わるかを検証した。2006年～2013年に当院で術前化学療法を施行し手術を行った乳癌385例のうち、針生検組織の免疫染色が可能であったトリプルネガティブ乳癌46例を対象とした。針生検組織および手術検体を用いてZEB1の免疫染色を行い、化学療法抵抗性や予後との関連性を検討した。染色強度が強い方（2+以上）が、化学療法奏効度が高い（病理学的奏効度2以上である）傾向であった（ $p=0.0202$ ）。ZEB1の染色強度と再発の有無で明らかな関連性は見られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ZEB1遺伝子は化学療法抵抗性に関わる因子であり、染色強度の高い方が化学療法の奏効率が低いとされる報告が多いが、トリプルネガティブ乳癌においては逆の結果であった。またZEB1遺伝子はEMTに関わる重要な因子であるが、単独では予後と関わる因子にはならないことが示唆された。

研究成果の概要（英文）：We examined whether the ZEB1 gene is associated with chemoresistance and prognosis using specimens of triple-negative breast cancer that underwent preoperative chemotherapy at our hospital. Of 385 breast cancer patients who underwent preoperative chemotherapy and surgery at our hospital between 2006 and 2013, 46 patients with triple-negative breast cancer for whom immunostaining of needle biopsy tissue was possible were included. Immunostaining of ZEB1 was performed using needle biopsy tissues and surgical specimens, and the relationship with chemoresistance and prognosis was examined. Those with strong staining intensity, but there was a trend toward higher chemotherapy response (pathological response of 2 or higher) ($p=0.0202$). No clear relationship was found between the intensity of ZEB1 staining and the presence or absence of recurrence.

研究分野：乳癌 甲状腺外科

キーワード：乳癌 ZEB1遺伝子

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Triple negative breast cancer(TNBC) は、Estrogen receptor(ER) 陰性、Progesterone receptor(PgR)陰性、Human epidermal growth factor receptor2 (HER2)陰性である乳癌のサブグループの総称である。乳癌の 15～20%を占めると報告されており、他のサブグループに比べ悪性度が高く予後は悪いとされている。ネオアジュバント化学療法(NAC)は早期乳がん患者の標準的な治療法であり、NAC 後の病理学的完全奏効(pCR)は、再発が有意に少なく予後良好のマーカーであることが示されている。TNBC 患者の 30%～40%は pCR を達成できるが、non-pCR 症例では他のサブタイプよりも再発のリスクが高く、生存期間も短いことが示されている。NAC を行う前に、pCR か non-pCR かを予測できれば、手術先行を選択することや、NAC の内容や期間を変更することで、予後改善に寄与することができると考える。しかし、Triple negative 乳癌における pCR 予測に関する分子マーカーは特定されていない。上皮間葉細胞転換(epithelial to mesenchymal transition; EMT)は抗癌剤抵抗性、癌幹細胞性など様々な悪性形質獲得に寄与することが示されており、近年非常に注目されている。中でも Zinc finger E-box-binding homeobox 1 (ZEB1)遺伝子は EMT 誘導転写因子としての機能を有し、EMT において中心的な役割を果たしている。癌において化学療法抵抗性に関わると報告されているが、トリプルネガティブ乳癌での研究は行われていない。今回われわれは、ZEB1 遺伝子に注目し、トリプルネガティブ乳癌の pCR 予測に有用であるかを検証した。また、予後との関連性も検証した。

2. 研究の目的

トリプルネガティブ乳癌における ZEB1 遺伝子の発現を確認し、化学療法抵抗性や予後との関連性を探ることを目的とする。

3. 研究の方法

当院にてトリプルネガティブ乳癌の術前化学療法を施行した検体を用いて、ZEB1 遺伝子が化学療法抵抗性や予後に関わるかを検証した。2006年～2013年に当院で術前化学療法を施行し手術を行った乳癌 385 例のうち、針生検組織の免疫染色が可能であったトリプルネガティブ乳癌 46 例を対象とした。針生検組織および手術検体を用いて ZEB1 の免疫染色を行い、化学療法抵抗性や予後との関連性を検討した。

4. 研究成果

患者背景

年齢の中央値は 57 歳(26 歳～73 歳)であった。Stage が 1 人(2%)、Stage A が 6 人(13%)、Stage B が 19 人(41%)、Stage A が 5 人(11%)、Stage B が 8 人(17%)、Stage C が 7 人(15%)であった。

	N	%
Age		
<50	15	33
50	31	67
Tstage		
1	4	9
2	28	61
3	5	11
4	9	19
Nstage		
0	4	9
1	29	63
2	6	13
3	7	15

	N	%
Stage		
	1	2
A	6	13
B	19	41
A	5	11
B	8	17
C	7	15
Organizational type		
IDC	41	89
ILC	2	4
others	3	7

PST の病理学的奏効度

奏効度 1a が 13 人(28%) , 1b が 9 人(20%) , 2a が 5 人(11%) , 2b が 1 人(2%) , 3 が 18 人(39%)であった。

ZEB1 免疫染色

化学療法前の針生検組織では, 1+ が 30 例, 2+ が 14 例, 3+ が 2 例であった。

ZEB1 免疫染色と化学療法奏効度の関連性を検討すると, 染色強度が強い方(2+以上)が, 化学療法奏効度が高い(病理学的奏効度 2 以上である)傾向であった($p = 0.03$)。

		response1		response 2or3	
		n	%	n	%
ZEB1	1+	19	63	11	37
	2+or3+	3	19	13	81

ZEB1 免疫染色と再発の関連性

再発を認めた症例は 14 例(30%) , 再発なく経過している症例が 32 例(70%)であった。再発を認めた症例は、全例死亡を確認している。ZEB1 の染色強度と再発の有無では明らかな関連性は見られなかった。

	再発あり		再発なし	
	n	%	n	%
ZEB1				
1 +	10	33	20	67
2 + /3+	4	25	12	75

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 菊池真理子
2．発表標題 トリプルネガティブ乳癌におけるZEB1遺伝子の意義
3．学会等名 第121回日本外科学会学術集会
4．発表年 2021年

1．発表者名 菊池真理子
2．発表標題 トリプルネガティブ乳癌におけるZEB1遺伝子の意義
3．学会等名 第121回日本外科学会学術集会
4．発表年 2021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
--	---------------------------	-----------------------	----

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