

平成22年 3月31日現在

研究種目： 若手研究 (B)  
 研究期間： 2008~2009  
 課題番号： 20790932  
 研究課題名 (和文) トリプルネガティブ乳癌に対する革新的な分子標的薬の開発に関する研究  
 研究課題名 (英文) Rho-kinase (ROCK) as a Novel Therapeutic Target in Treatment of Breast Cancer.  
 研究代表者  
 塩谷 聡子 (SIOTANI SATOKO)  
 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター臨床研究部・統括診療部・非常勤医師  
 研究者番号：90419549

## 研究成果の概要 (和文)：

乳癌薬物治療における新たな分子標的としての Rho/ROCK 経路の可能性

## 研究成果の概要 (英文)：

Rho-kinase (ROCK) as a Novel Therapeutic Target in Treatment of Breast Cancer.

## 交付決定額

(金額単位：円)

|      | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|------|-----------|---------|-----------|
| 20年度 | 1,300,000 | 390,000 | 1,690,000 |
| 21年度 | 1,900,000 | 570,000 | 2,470,000 |
| 年度   |           |         |           |
| 年度   |           |         |           |
| 年    |           |         |           |
| 度    |           |         |           |
| 総計   | 3,200,000 | 960,000 | 4,160,000 |

## 研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：乳癌、triple negative、ROCK

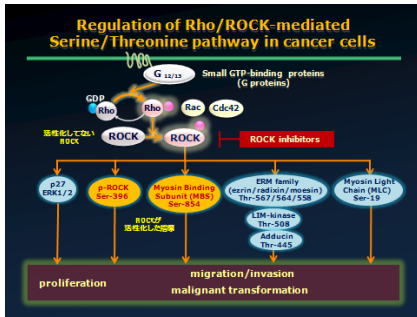
## 1. 研究開始当初の背景

日本で開発された ROCK 特異的阻害剤の有用性について検討するトランスレーショナルリサーチが必要である。

## 2. 研究の目的

Rho/ROCK/MBS 経路は癌細胞の遊走・浸潤・増殖に関与している。我々はこれまでの研究により乳癌組織において ROCK 活性化症例はリンパ節転移の頻度が高く、予後不良であり、将来的にはすでに臨床応用可能な ROCK 特異的阻害剤が乳癌の新たな薬物療法に有用である可能性について報告してきた。本研究ではトリプルネガティブ

(TN) 乳癌に着目して始めたが、Rho/ROCK/MBS 経路は TN 乳癌のみで働く経路ではなく、全乳癌を対象とした検討が必要であることがわかった。また将来の阻害剤の臨床応用を考慮して、ROCK 阻害効果の指標としては ROCK2、p-ROCK、さらに基礎研究で汎用される MBS (myosin binding subunit) の活性化 (p-MBS 発現) についての検討をする必要性が出てきた。



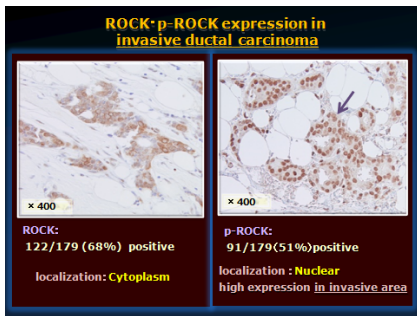
本研究の最終目的は乳癌組織における ROCK 活性化の評価として ROCK2、p-ROCK、p-MBS の発現意義を臨床病理学的に明らかにして、既存の阻害剤の臨床的有用性を検討することにある。

### 3. 研究の方法

原発性乳癌 179 例を対象として浸潤部における ROCK2、p-ROCK、p-MBS の発現を免疫組織化学染色で解析した。

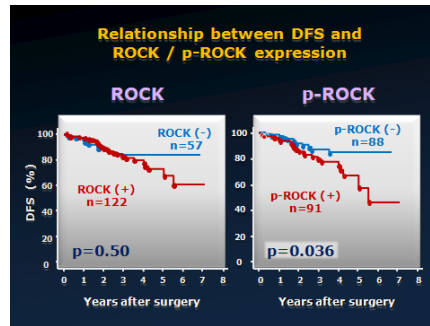
### 4. 研究成果

臨床病理学的検討により、ROCK は細胞質に発現しており、67. 3% (148/220) に強陽性であった。活性型の p-ROCK は核に発現しており 46. 8% (103/220) に強陽性で浸潤部で強発現している特徴があった。



p-ROCK の発現はリンパ節転移 ( $p < 0.0001$ )、リンパ管侵襲 ( $p < 0.05$ ) と有意な相関を認め、p-ROCK 陽性例で有意に予後が不良であった ( $p = 0.014$ )。

| ROCK protein expression |                           |                            |         | p-ROCK protein expression |                           |                           |         |
|-------------------------|---------------------------|----------------------------|---------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------|
| factor                  | Negative<br>n=57<br>(32%) | Positive<br>n=122<br>(68%) | P value | factor                    | Negative<br>n=88<br>(49%) | Positive<br>n=91<br>(51%) | P value |
| Tumor Size (%)          |                           |                            |         |                           |                           |                           |         |
| <2cm                    | 44                        | 43                         | 0.96    | <2cm                      | 41                        | 46                        | 0.48    |
| ≥2cm                    | 56                        | 57                         |         | ≥2cm                      | 59                        | 54                        |         |
| Node status (%)         |                           |                            |         |                           |                           |                           |         |
| Negative                | 58                        | 57                         | 0.95    | Negative                  | 73                        | 42                        |         |
| Positive                | 42                        | 43                         |         | Positive                  | 27                        | 58                        | <0.0001 |
| Ly status (%)           |                           |                            |         |                           |                           |                           |         |
| Negative                | 65                        | 68                         | 0.68    | Negative                  | 70                        | 64                        | 0.34    |
| Positive                | 35                        | 32                         |         | Positive                  | 30                        | 36                        |         |
| ER status (%)           |                           |                            |         |                           |                           |                           |         |
| Negative                | 33                        | 26                         | 0.33    | Negative                  | 22                        | 35                        | 0.04    |
| Positive                | 67                        | 74                         |         | Positive                  | 78                        | 65                        |         |
| PgR status (%)          |                           |                            |         |                           |                           |                           |         |
| Negative                | 49                        | 42                         | 0.36    | Negative                  | 45                        | 43                        | 0.73    |
| Positive                | 51                        | 58                         |         | Positive                  | 55                        | 57                        |         |
| HER2 status (%)         |                           |                            |         |                           |                           |                           |         |
| Negative                | 77                        | 78                         | 0.92    | Negative                  | 73                        | 82                        | 0.12    |
| Positive                | 23                        | 22                         |         | Positive                  | 27                        | 18                        |         |

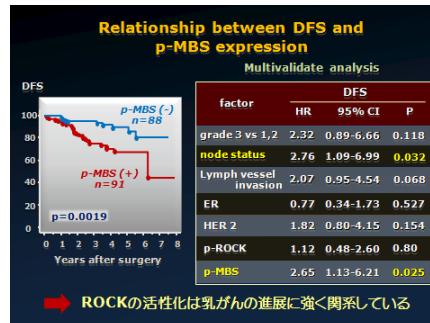


total p-MBS 陽性例は ER 陰性症例 ( $p < 0.05$ )、HER2 陰性症例 ( $p < 0.05$ ) に有意に高発現しており、腫瘍径  $< 2\text{cm}$  ( $p = 0.1$ ) リンパ節転移陽性症例 ( $p = 0.1$ ) に高発現する傾向を認めた。また多変量解析では独立した予後不良因子であった ( $p = 0.025$ )。

| Factor          | p-MBS Cytoplasm          |                         | p     | p-MBS Nuclear            |                         | p    | p-MBS total             |                         | p    |
|-----------------|--------------------------|-------------------------|-------|--------------------------|-------------------------|------|-------------------------|-------------------------|------|
|                 | Negative<br>n=121<br>68% | Positive<br>n=58<br>32% |       | Negative<br>n=116<br>63% | Positive<br>n=63<br>35% |      | Negative<br>n=88<br>49% | Positive<br>n=91<br>51% |      |
| Tumor Size (%)  |                          |                         |       |                          |                         |      |                         |                         |      |
| <2cm            | 29                       | 48                      | 0.012 | 32                       | 41                      | 0.21 | 48                      | 50                      | 0.10 |
| ≥2cm            | 71                       | 52                      |       | 68                       | 59                      |      | 52                      | 50                      |      |
| Node status (%) |                          |                         |       |                          |                         |      |                         |                         |      |
| Negative        | 58                       | 57                      | 0.90  | 63                       | 48                      | 0.05 | 64                      | 52                      | 0.10 |
| Positive        | 42                       | 43                      |       | 37                       | 52                      |      | 36                      | 48                      |      |
| Ly status (%)   |                          |                         |       |                          |                         |      |                         |                         |      |
| Negative        | 67                       | 67                      | 0.97  | 63                       | 71                      | 0.36 | 66                      | 52                      | 0.75 |
| Positive        | 33                       | 33                      |       | 35                       | 29                      |      | 34                      | 48                      |      |
| ER status (%)   |                          |                         |       |                          |                         |      |                         |                         |      |
| Negative        | 23                       | 40                      | 0.022 | 29                       | 29                      | 0.99 | 22                      | 35                      | 0.04 |
| Positive        | 77                       | 60                      |       | 71                       | 71                      |      | 78                      | 65                      |      |
| PgR status (%)  |                          |                         |       |                          |                         |      |                         |                         |      |
| Negative        | 42                       | 48                      | 0.44  | 44                       | 44                      | 0.95 | 42                      | 46                      | 0.58 |
| Positive        | 58                       | 52                      |       | 56                       | 56                      |      | 38                      | 54                      |      |
| HER2 status (%) |                          |                         |       |                          |                         |      |                         |                         |      |
| Negative        | 82                       | 67                      | 0.021 | 78                       | 76                      | 0.73 | 82                      | 74                      | 0.19 |
| Positive        | 18                       | 33                      |       | 22                       | 24                      |      | 18                      | 26                      |      |

| Characteristic      | Total<br>n=179 | ROCK2            |                   | p-ROCK           |                  | p-MBS            |                  | P  |        |
|---------------------|----------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----|--------|
|                     |                | Negative<br>n=52 | Positive<br>n=122 | Negative<br>n=88 | Positive<br>n=91 | Negative<br>n=88 | Positive<br>n=91 |    |        |
| Luminal A           | 115            | 64               | 37                | 65               | 78               | 64               | 61               | 61 | 0.0083 |
| non-Luminal A       | 64             | 36               | 25                | 35               | 44               | 36               | 34               | 33 |        |
| Luminal B           | 18             | 10               | 3                 | 5                | 12               | 14               | 12               | 14 | 0.12   |
| non-Luminal B       | 162            | 90               | 54                | 55               | 107              | 88               | 76               | 85 |        |
| HER2                | 22             | 10               | 18                | 12               | 12               | 14               | 10               | 11 | 0.59   |
| non-HER2            | 157            | 87               | 47                | 52               | 110              | 90               | 76               | 82 |        |
| Triple negative     | 24             | 13               | 7                 | 12               | 17               | 14               | 10               | 14 | 0.43   |
| non-triple negative | 155            | 87               | 50                | 88               | 105              | 88               | 78               | 85 | 0.035  |

ROCK活性化症例は、Luminal A に少なく、Triple negative に多い。



細胞質、核における発現で分類した解析では、細胞質 p-MBS 発現は ER 陰性症例に多く、特に腫瘍径 < 2cm で p-MBS 発現症例は有意に予後不良 (p < 0.05) であることが分かった。核 p-MBC 発現は発現例で有意に予後不良で (p < 0.05) あり、p-ROCK と強く相関して (p = 0.0014) リンパ節転移症例が多い傾向にあった (p = 0.1)。本研究を含めた我々のこれまでの研究結果より、乳癌組織において Rho/ROCK/MBS 経路が活性化した症例は予後不良であることが明らかとなった。すでに臨床応用可能な ROCK 特異的阻害剤により乳癌の予後が改善できる可能性がある。今後は乳癌に対する新たな分子標的として、臨床応用を考えていくべきである。

#### 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)  
現在作成中 (3 件)

[学会発表] (計 5 件)

① Shiotani S. et al. 「Phosphorylated Rho-kinase (ROCK) as a Novel Therapeutic Target in Treatment of Breast Cancer.」 American Society Of Clinical Oncology (ASCO 2008)

② 塩谷聡子 他  
乳癌薬物治療における新たな分子標的としての Rho-kinase の可能性  
第46回日本癌治療学会総会 シンポジウム  
2008年10月30-11月1日名古屋国際会議場

③ 塩谷聡子 他  
乳癌における ROCK (Rho-kinase) 蛋白の発現と分子標的治療の可能性  
第16回 日本乳癌学会 一般口演  
2008年9月26日-9月27日大阪国際会議場

④ 塩谷聡子 他  
乳癌薬物治療における新たな分子標的としての Rho/ROCK 経路の可能性  
第109回日本外科学会  
パネルディスカッション  
2009年4月2日~4月4日福岡国際会議場

#### ⑤ 塩谷聡子 他

乳癌薬物治療における新たな分子標的としての Rho/ROCK 経路の可能性

第47回日本癌治療学会総会

シンポジウム：新薬導入による乳癌治療の新たな展開

2009年10月21-10月24日

[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：  
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

塩谷 聡子 (SIOTANI SATOKO)

研究者番号：90419549

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：