

令和 4 年 5 月 10 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17589

研究課題名（和文）乳がん転移メカニズムの解明と上皮間葉転換を標的とした革新的治療法の開発

研究課題名（英文）Research on novel therapeutic methods for breast cancer based on epithelial-mesenchymal transition

研究代表者

上本 康明（Yasuaki, Uemoto）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・助教

研究者番号：50818747

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：当施設で長期follow upを行った558例の乳癌症例を対象にASNS遺伝子のmRNA発現と臨床病理学的因子および予後との検討を行った。ASNS mRNA発現と乳癌の転移・予後との間に関連を認めなかった。ASNS mRNA発現はER陽性、HER2陰性、低い腫瘍グレード、浸潤性小葉癌など、予後が良いと考えられる症例で発現が高かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ASNSが乳癌の転移に関与し、予後に影響を与えるという仮説のもと本研究を計画したが、ASNS mRNA発現と乳癌の転移・予後との間に関連を認めなかった。上皮間葉転換（EMT）を介した乳癌転移の抑制は重要な課題であり、ASNSが乳癌に与える影響については更なる文献的考察・研究が必要である。

研究成果の概要（英文）：We investigated the relationship between ASNS mRNA expression and clinicopathological factors or prognosis in breast cancer patients. We found no relationships between ASNS mRNA expression and metastasis and prognosis. We also found that high ASNS mRNA expression was associated with ER-positive, HER2-negative, low-grade tumors and invasive lobular carcinoma, which are considered to have a favorable prognosis.

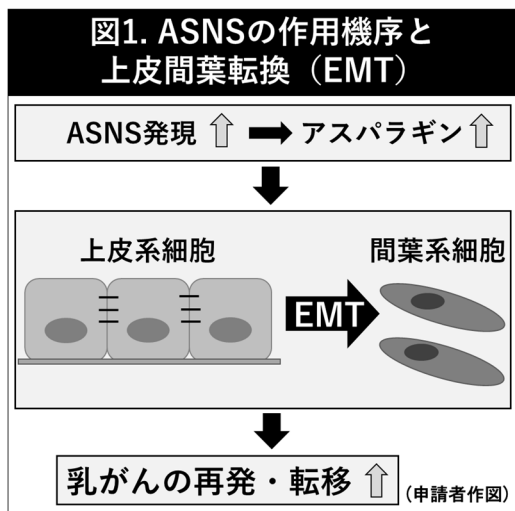
研究分野：乳癌

キーワード：乳癌 ASNS

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。

1. 研究開始当初の背景

乳がんは日本人女性が最も多く罹患する悪性疾患であり、死亡数は増加の一途をたどっている。乳がんは、他の臓器に転移すると治癒することはなく、患者は死に直面しなければならない。そのため、乳がんの転移メカニズムの解明と、乳がんの再発予防による治療成績の向上が喫緊の課題となっている。



最近、乳がん組織において、アスパラギンの代謝にかかわる遺伝子である ASNS (Asparagine synthetase) 遺伝子の発現亢進が、乳がん患者の予後を増悪させることが報告された (Simon R. V, *et al. Nature* 2018)。ASNS は、アスパラギンの合成を促進することで、アスパラギンが豊富に含まれるタンパクを増加させる。このタンパクには、乳がんの転移における重要なステップである 上皮間葉転換 (EMT: epithelial-mesenchymal transition) を引き起こす作用がある。すなわち、ASNS の作用により、EMT を促進する「アスパラギンが豊富に含まれる

タンパク」が増加することで、乳がんの再発・転移が引き起こされると考えられる (図1)。

2. 研究の目的

EMT を通じて引き起こされる乳がんの転移・再発の抑制を目標として、ASNS を標的とする乳がんに対する新たな分子標的治療薬の開発を目的とする。

3. 研究の方法

(1)対象患者と腫瘍組織:1992～2008 年の間に当院にて手術を施行した原発性乳癌 558 例の乳癌組織を用いて ASNS mRNA の発現解析を施行した。これらの症例のフォローアップ期間中央値は 10.2 年(0.2-214.8 ヶ月)であった。

(2)定量的 RT-PCT 法: mRNA 発現解析は、7500 Fast Real-time PCR System を用いて、TaqMan Gene Expression Assays を使用して行った。

(3)エストロゲン受容体 α (ER α)、プロゲステロン受容体(PgR)、HER2 に対する免疫組織化学法: パラフィン包埋標本ブロックを用いて、ER α 、PgR、HER2 のタンパク発現の解析を行った。ER α 、PgR の発現の評価は、Allred 法にて行った。HER2 発現は、HercepTest スコア法を用いて評価した。

(4)統計解析: 生存曲線は、Kaplan–Meier 法にて解析し、log-rank テストにて評価した。無病生存期間 (DFS: disease-free survival)について、もし患者が無再発で生存している場合は最終来院日をもって「打ち切り」とした。乳がん特異的生存期間 (BCSS: breast cancer specific survival) については、患者が生存している場合は最終来院日、乳がん以外で死亡した場合は死亡日をもって「打ち切り」とした。ASNS mRNA 発現と臨床病理学的因子との相関については、 χ^2 および Fisher's exact probability test, Mann-Whitney tests を用いて行った。また、単変量および多変量解析は、Cox 比例ハザードモデルを用いて行った。統計解析ソフトは、R を使用した。

4 . 研究成果

(1) ASNS mRNA 発現と臨床病理学的因子との関連:

558 例の乳癌症例を対象に、ASNS mRNA と臨床病理学的因子の関連について検討した。Figure2, Table1 に示したように、ASNS mRNA は ER 陽性、HER2 陰性、低い腫瘍グレード、浸潤性小葉癌の症例で発現が高かった。乳癌のサブタイプ、腫瘍径や腋窩リンパ節転移と ASNS mRNA 発現には関連を認めなかった。

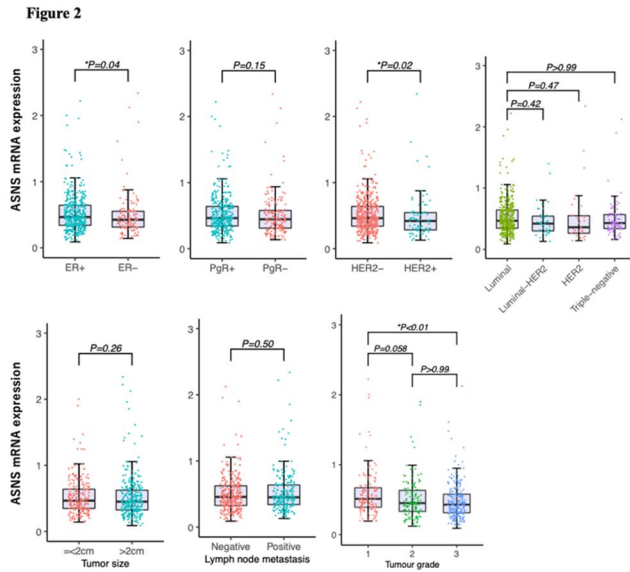


Table 1.

	All patients n (%)	ASNS mRNA expression		P value
		High n (%)	Low n (%)	
Patients	558	279	279	
Mean \pm SD, (years)	56.3 \pm 13.5 (25–94)	56.8 \pm 13.5 (28–92)	55.9 \pm 13.5 (25–90)	0.47
Gender				0.49
Male	2 (1)	0	2 (1)	
Female	556 (99)	279 (100)	277 (99)	
Menopausal status				0.19
Pre	221 (40)	117 (42)	113 (41)	
Post	230 (59)	161 (58)	160 (57)	
Unknown	7 (1)	1	6 (2)	
Histology				0.003*
IDC	493 (89)	240 (88)	253 (91)	
ILC	24 (4)	20 (7)	4 (1)	
Others	41 (7)	19 (5)	22 (8)	

ASNS Asparagine synthetase, SD standard deviation, IDC invasive ductal carcinoma, ILC invasive lobular carcinoma. * $P < 0.05$ was considered statistically significant.

(2) ASNS mRNA 発現と乳癌の予後

Figure 3 に示すように、全乳癌を対象として、ASNS mRNA 発現の中央値をカットオフとして検討した結果、乳癌のサブタイプを問わず、ASNS mRNA 発現と乳癌の予後に有意差を認めなかった。また、Table 2 に示すように、単変量・多変量解析ともに ASNS は予後と関連を認めなかった。

Figure 3. Kaplan-Meier Curve for Breast Cancer Patients

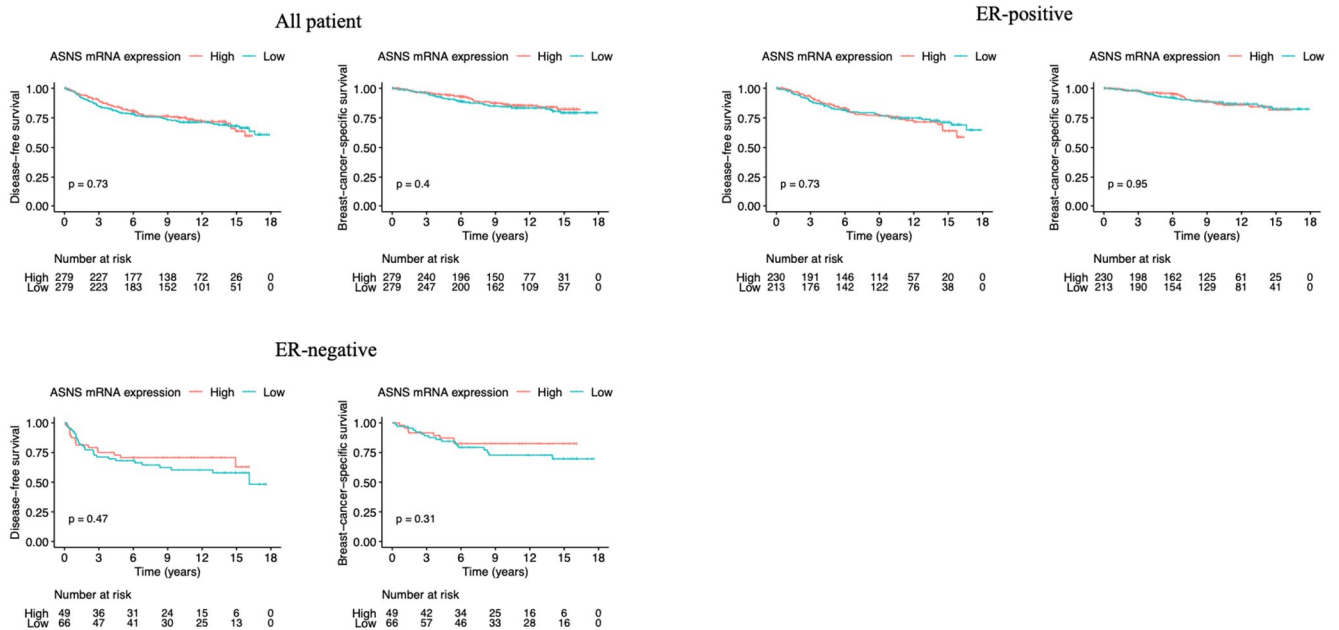


Table 2.

Variables	n (%)	Disease-free survival			Breast cancer specific-survival		
		Univariate <i>P</i> value	Multivariate		Univariate <i>P</i> value	Multivariate	
			<i>P</i> value	HR (95% CI)		<i>P</i> value	HR (95% CI)
Tumor size	558						
≤2cm	227 (41)	0.04	0.33	1 (Reference)	<0.01	0.04	1 (Reference)
>2cm	331 (59)			1.20 (0.83–1.75)			1.81 (1.03–3.19)
Nodal status	530						
Negative	301 (57)	<0.001	<0.01*	1 (Reference)	<0.001	<0.01*	1 (Reference)
Positive	229 (43)			3.58 (2.48–5.19)			4.22 (2.54–7.22)
Grade	548						
1, 2	302 (55)	0.003	0.06	1 (Reference)	0.03	0.32	1 (Reference)
3	246 (45)			1.18 (0.82–1.68)			1.28 (0.79–2.07)
ER status	558						
Positive	443 (79)	<0.01	0.08*	1 (Reference)	<0.01	0.02*	1 (Reference)
Negative	115 (21)			1.80 (1.17–2.77)			1.97 (1.12–3.48)
HER2 status	536						
Negative	461 (86)	0.02	0.38	1 (Reference)	0.16	0.78	1 (Reference)
Positive	75 (14)			1.24 (0.77–1.98)			1.10 (0.57–2.10)
ASNS mRNA expression	558						
High	279 (50)	0.72	0.92	1 (Reference)	0.40	0.99	1 (Reference)
Low	279 (50)			0.98 (0.69–1.39)			0.99 (0.62–1.60)

ASNS Asparagine synthetase, ER estrogen receptor, HER2 human epidermal growth factor receptor 2, HR hazard ratio, CI confidence interval. * $P < 0.05$ was considered statistically significant.

(3) まとめ

ASNS が乳癌の転移に関与し、予後に影響を与えるという仮説のもと本研究を計画したが、ASNS mRNA 発現と乳癌の転移・予後との間に関連を認めなかった。ASNS mRNA 発現は ER 陽性、HER2 陰性、低い腫瘍グレード、浸潤性小葉癌など、予後が良いと考えられる症例で発現が高かった。ASNS が乳癌に与える影響については更なる文献的考察・研究が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------