

平成23年5月31日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21790536

研究課題名(和文) 乳癌治療の個別化におけるがん幹細胞の同定の有用性に関する研究

研究課題名(英文) The efficacy of identifying the stem cell to decide the breast cancer treatment strategy.

研究代表者

枝園 忠彦 (SHIEN TADAHIKO)

岡山大学・岡山大学病院・助教

研究者番号：30509451

研究成果の概要(和文)：

- ① 腋窩リンパ節に1個から3個転移を認めた乳癌において腋窩リンパ節転移におけるALDH1陽性乳癌幹細胞の出現の有無は予後と相関を認めた。
- ② 遠隔転移巣におけるALDH1陽性乳癌幹細胞の出現は予後との相関を認めなかった。原発巣と転移巣の間にHER2、Ki67などの予後因子の相違が認められ、再発後の治療方針決定において転移巣の組織検査の意義があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：

- ① The expression of ALDH1 which is the marker of the breast cancer stem cell in the axillary lymph node metastasis was the significantly prognostic factor for node positive (n=1-3) breast cancer patients.
- ② There was not significantly correlation between the expression of ALDH1 in distant metastatic lesion and prognosis. Because of the discordances of predictive factors between primary and metastatic lesions, the pathological examinations in metastases are important to decide the treatment strategy of metastatic breast cancer.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			0
年度			
年度			
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：乳癌治療

科研費の分科・細目：

キーワード：乳癌 幹細胞 予後因子

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 乳癌に対する薬物療法は原発巣におけるバイオマーカーによって決定され、患者ごとに異なる方法が選択されることの重要性が注目され始めた。特に重要なバイオマーカーはエストロゲンレセプターやプロゲステロンレセプターなどのホルモン剤の感受性を予測する因子と分子標的治療剤・ハーセプチンの感受性を予測する HER2 があげられる。病巣におけるこれらの発現の有無が、薬物療法の選択や投与の有無を決定する。さらに、再発後の薬物療法も同様にこれらのバイオマーカーによって選ばれるが、バイオマーカーの評価はあくまで原発巣によって行われていた。これは、がんの転移はあくまでも原発巣から発生した細胞によっておこるものである為、原発巣と転移巣でバイオマーカーの発現が同じであるという理論に基づくものであった。しかし、近年バイオマーカーの評価の進歩や重要性が増すにつれて、両者に違いがあることが報告され、転移巣においても組織検査を行いバイオマーカーを検討する必要性が注目され始めた。

(2) 乳癌の予後を予測する因子および抗がん剤の効果を予測する因子として、原発巣における ALDH1 陽性乳癌幹細胞の発現の有無および頻度が重要とする報告が見られるようになった。原発巣において ALDH1 陽性乳癌細胞が多く存在するほど予後が悪く、術前化学療法を行った場合は ALDH1 陽性乳癌幹細胞には抗がん剤の効果が乏しく、薬物了後にそれ以外は死滅しても ALDH1 陽性細胞のみ残存するとされた。

ただし、これまでの ALDH1 陽性乳癌幹細胞の検討は原発巣のみで行われ、転移巣で評価

された報告はなかった。

## 2. 研究の目的

(1) 腋窩リンパ節転移および遠隔転移巣におけるALDH1陽性乳癌幹細胞の同定および発現量評価の意義を検討する。

(2) 原発巣と転移巣(肺・肝転移、リンパ節転移)におけるALDH1およびその他のバイオマーカー(ER、HER2、Ki67)の発現の程度や有無の違いを明確にし、転移性乳癌の治療戦略を立てる上で、転移巣からの組織検査を行うことの意義を明確にする。

## 3. 研究の方法

(1) 初回治療として乳癌原発巣切除および腋窩リンパ節郭清を行いリンパ節転移が1個から3個であった症例において下記を検討。

①原発巣と腋窩リンパ節転移巣におけるALDH1陽性がん幹細胞の出現頻度およびER、HER2、Ki67といった予後因子の発現を検討。両部位における発現の程度の相違を検討。

②腋窩リンパ節転移巣におけるALDH1陽性がん幹細胞の同定と予後の相関を検討。特に無病生存期間との相関関係を検討した。

(2) 手術によって摘出を行った乳癌肺転移巣および乳癌転移によって死亡した後、剖検によって転移巣の組織が得られた症例において下記を検討。

①転移巣におけるALDH1陽性がん幹細胞の出現頻度と予後との相関を検討。特に肺転移の

場合は、肺転移手術後の生存期間を検討。

②転移巣と原発巣の間での、ALDH1の発現およびその他予後因子とされるER、HER2、Ki67といったバイオマーカーの発現の一致率を検討。

#### 4. 研究成果

(1) ALDH陽性がん幹細胞の出現頻度は、乳癌原発巣において約40%、転移リンパ節においても同様に40%程度であることが明らかとなったが、転移リンパ節におけるがん幹細胞の出現を原発巣からは予測できない可能性が示唆された。

乳癌原発巣および転移リンパ節におけるALDH陽性手術後乳癌33例における検討では、転移リンパ節においてがん幹細胞出現陽性の症例において多く再発する傾向を認めた。今回検討したリンパ節転移個数が比較的少ない患者はこれまで再発のリスクが中等度とされ、術後の薬物療法を積極的に行うか、それともあまり行う必要がないのかはっきりしないとされていた症例群である。この結果によりがん幹細胞の出現は原発巣よりもリンパ節転移において評価する方が、有用な予後の指標となりうることが示唆された。これによってリンパ節転移が少なく中間リスクとされても、リンパ節転移内に乳癌幹細胞が同定された場合は追加の薬物療法が必要であり、逆にがん幹細胞を認めなかった場合薬物療法は必要ないといった判断を行うことが可能となった。

(2) 原発巣と肺転移巣におけるALDH1陽性がん幹細胞の発現はそれぞれ57%と64%であった。また両者の間でのALDH1およびエストロゲンレセプター (ER)、ヒト増殖因子受容体2 (HER2) の発現の一致率を検討したところ50%、79%、100%とALDH1ではほかの2つの因子と比

べて非常に低かった。このことから、転移巣のALDH1発現の有無は原発巣の状況だけでは予測できない可能性が示唆された。また既知の予後因子に加えてALDH1の発現のこれらの症例における予後との相関を検討したところ、ERの発現、原発巣におけるALDH1の発現および原発巣におけるKi67の発現が有意な予後因子であった。このことから、肺転移症例において肺転移巣を積極的に切除する意義はそれほど高くない可能性が示唆された。ただ、詳細に検討を行うとERは原発巣と転移巣での変化はそれほどなかったものの、HER2の発現が転移巣で増強していた症例が見られ、これはHER2陽性乳癌に効果があるハーセプチンを効果的に使用するか否かの判定に重大な影響を及ぼすと考えられた。

(3) 乳癌再発により死亡した後、剖検を行った28例において肝転移、肺転移のALDH1陽性細胞の発現頻度は35%、43%であった。原発巣での発現率は25%であり両者の一致率は62%であった。転移巣および原発巣におけるALDH1陽性細胞の発現の予後との相関は肝転移巣におけるALDH1発現が生存期間における有意な予後因子だった。同様の症例において既知の予後因子であるHER2、Ki67に関して原発巣と転移巣の発現の一致率は92%、73%でありこの結果から、再発乳癌の個別化のための薬剤選択には転移巣の組織を調べるのが有用である可能性が示唆された。

#### 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)

- [学会発表] (計5件)
- ① 野上智弘、枝園忠彦、**Prognostic impact of discordance of biological markers between primary and metastatic breast**

cancer tissue from autopsy.  
International Conference on Primary  
Therapy of Early breast Cancer 2011.  
2011年3月17日, スイス ザンクトガ  
レン

- ② 枝園忠彦、Clinical features of surgical resection for solitary pulmonary metastasis and the discrepancy in immunopathological features between primary and metastatic breast cancer lesions. San Antonio Breast Cancer Symposium 2010, 2010年12月10日, アメリカ サンアントニオ
- ③ 野上智弘、枝園忠彦、Expression of ALDH1 in the axillary lymph node metastases is a predictor of poor clinical outcome in breast cancer patients. ASCO Breast Cancer Symposium 2010, 2010年10月1日アメリカ ワシントンDC.
- ④ 野上智弘、枝園忠彦、乳癌肺転移に対する切除例の検討、第7回日本乳癌学会中国四国地方会、2010年9月25日 高知
- ⑤ 野上智弘、枝園忠彦、乳癌ALDH1陽性腋窩リンパ節転移と予後の相関、第18回日本乳癌学会学術総会、2010年6月25日 北海道

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

枝園 忠彦 (SHIEN TADAHIKO)  
岡山大学・岡山大学病院・助教  
研究者番号：30509451