

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 19 日現在

機関番号：32644

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26870597

研究課題名(和文) 乳癌におけるアンドロゲンレセプターをターゲットとした治療の開発

研究課題名(英文) Role of Androgen Receptor in Breast Cancer

研究代表者

新倉 直樹 (NIIKURA, Naoki)

東海大学・医学部・講師

研究者番号：60459469

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：我々はARのサブタイプごとの発現を比較し、予後マーカーとしての意義を検討した。合計307の浸潤癌の検体の免疫染色の結果とマイクロアレイの4つのデータセットでの検討によりARはER陽性乳癌で発現が高い事が示された。ER陽性乳癌においてはARの高発現は予後良好因子であり、TNBCでは免疫染色でki-67低発現と相関していたが予後不良因子となる傾向が認められた。

研究成果の概要(英文)：Our study investigate compare the frequency of Androgen receptor (AR) expression in Estrogen Receptor (ER), PgR, ki-67 and subgroups and compare survival in tumor with high expression of AR and low expression in each subgroup to use microarray database. Our data showed AR was significantly positive correlation ER. AR high expression is good prognostic factor in ER positive breast cancer. However AR high expression is poor prognostic factor in Triple negative breast cancer.

研究分野：乳癌 バイオマーカー

キーワード：乳癌 アンドロゲンレセプター

1. 研究開始当初の背景

アンドロゲンレセプター (AR) はステロイドホルモンレセプターファミリーのメンバーであり 70%以上の乳癌に発現しているといわれている。近年トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) が再発率が高く、予後が不良であることがわかっている。TNBC での治療ターゲットの発見は非常に重要なテーマであり、AR の発現が注目されており、TNBC の症例の 8-53% が AR を発現していると報告されている。TNBC で AR が免疫染色で発現している症例に対し、前立腺癌の治療薬である抗アンドロゲン剤 (ビカルタミド) を使用し、効果があつたとの報告がある。さらに海外ではテストステロンの合成に關与する酵素 CYP17A1 を選択的に阻害するアピラテロン酢酸エステル (AR 陽性乳癌への臨床試験も始まっており、乳がんにおけるエストロゲンレセプターや HER2 の次のターゲットとして注目されている。

本研究計画ははまだ解明されていない乳癌腫瘍内における AR の働きと発現、標的因子としての意義をヒト乳癌腫瘍サンプルを用いて検討を行う。

2. 研究の目的

本研究は AR の予後への影響、腫瘍内での変化を検討し、乳癌において AR を治療ターゲットとする治療の開発を進める。計画している具体的な研究項目は

- (1) AR の各乳がんサブタイプごとの発現の違いを把握する。
- (2) 乳癌の各サブタイプごとに AR が予後因子、薬剤の標的となりうるかを検討する。

3. 研究の方法

本研究計画では 2 つの研究を並行して行う。

- (1) TNBC、250 例を抽出し、追加の免疫染色 (アンドロゲンレセプター、アンドロゲン代謝産物 3 ダイオール、アンドロゲン合成酵素 5 reductase type 1:5 R1;17

hydroxysteroid dehydrogenase type 5:17 HSD5)を行い、免疫染色で AR 関連蛋白の発現が認められる検体を用いてマイクロアレイ、次世代シーケンスの解析を進め、バイオインフォマティクスの AR と相関して発現する RNA, DNA の検索し、Pathway 解析を行う。

(2) ER 陽性再発乳癌の再発巣のサンプルを用いて原発乳癌と再発腫瘍に対して上記と同様の検討を行う。

本研究でそれらの解析結果を基にさらに多くの DNA, RNA, 遺伝子変異レベルまで検討することにより腫瘍内での治療によって引き起こされる変化を解明し、新規の薬剤ターゲットを発見する。

4. 研究成果

合計 307 の浸潤癌の検体が得られ、そのうち 140 (45.6%) が AR 陽性であった。ER 陽性の 241 の乳癌検体において 116 (68.1%) が AR 陽性であり、当院の検体では ER 発現による AR 発現の違いに明らかな傾向は認められなかった。

一方、マイクロアレイの 4 つのデータセットでは、すべてデータセットにおいて AR の mRNA 発現は ER 陽性乳癌で ER 陰性乳癌よりも有意に高かった。(P-value = <0.001) すべての乳癌患者で AR の発現レベルと予後との関連を検討したところ、AR 低発現に比べ、高発現の患者で有意に予後が悪かった。(P-value = 0.007) サブグループ別の解析では、ER 陽性 HER2 陰性のグループでは AR の低発現が高発現に比べ予後不良であったが (P = 0.027)、TNBC においては AR 高発現が低発現に比べ予後不良の傾向 (P = 0.056) であった。

AR は ER 陽性乳癌で発現が高い事が示された。ER 陽性乳癌においては AR の高発現は予後良好因子であり、TNBC では免疫染色で ki-67 低発現と相関していたが予後不良因子となる傾向が認められた。

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)

[雑誌論文](計9件)

1. Niikura N, Tomotaki A, Miyata H, Iwamoto T, Kawai M, Anan K, Hayashi N, Aogi K, Ishida T, Masuoka H *et al*: **Changes in tumor expression of HER2 and hormone receptors status after neoadjuvant chemotherapy in 21 755 patients from the Japanese breast cancer registry.** *Ann Oncol* 2016, **27**(3):480-487. (査読あり)
2. Niikura N, Sakatani T, Arima N, Ohi Y, Honma N, Kanomata N, Yoshida K, Kadoya T, Tamaki K, Kumaki N *et al*: **Assessment of the Ki67 labeling index: a Japanese validation ring study.** *Breast Cancer* 2016, **23**(1):92-100. (査読あり)
3. Iwamoto T, Kelly C, Mizoo T, Nogami T, Motoki T, Shien T, Taira N, Hayashi N, Niikura N, Fujiwara T *et al*: **Relative Prognostic and Predictive Value of Gene Signature and Histologic Grade in Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer.** *Clin Breast Cancer* 2016, **16**(2):95-100 e101. (査読あり)
4. Niikura N, Hashimoto J, Kazama T, Koizumi J, Ogiya R, Terao M, Oshitanai R, Morioka T, Tsuda B, Okamura T *et al*: **Diagnostic performance of F-fluorodeoxyglucose PET/CT and bone scintigraphy in breast cancer patients with suspected bone metastasis.** *Breast Cancer* 2015. (査読あり)
5. Hayashi N, Niikura N, Masuda N, Takashima S, Nakamura R, Watanabe K, Kanbayashi C, Ishida M, Hozumi Y, Tsuneizumi M *et al*: **Prognostic factors of HER2-positive breast cancer patients who develop brain metastasis: a multicenter retrospective analysis.** *Breast Cancer Res Treat* 2015, **149**(1):277-284. (査読あり)
6. Terada M, Niikura N, Tsuda B, Masuda S, Kumaki N, Tang X, Okamura T, Saito Y, Suzuki Y, Tokuda Y: **Comparative Study of the One-step Nucleic Acid Amplification Assay and Conventional Histological Examination for the Detection of Breast Cancer Sentinel Lymph Node Metastases.** *The Tokai journal of experimental and clinical medicine* 2014, **39**(3):122-127. (査読あり)
7. Niikura N, Masuda S, Kumaki N, Xiaoyan T, Terada M, Terao M, Iwamoto T, Oshitanai R, Morioka T, Tuda B *et al*: **Prognostic significance of the ki67 scoring categories in breast cancer subgroups.** *Clinical breast cancer* 2014, **14**(5):323-329 e323. (査読あり)
8. Niikura N, Hayashi N, Masuda N, Takashima S, Nakamura R, Watanabe K, Kanbayashi C, Ishida M, Hozumi Y, Tsuneizumi M *et al*: **Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer of each subtype: a multicenter retrospective analysis.** *Breast Cancer Research and Treatment* 2014, **147**(1):103-112. (査読あり)
9. 扇屋 いん, 新倉 直樹: **転移・再発巣の生検によるバイオマーカーの測定とその臨床的意義.** *乳癌の臨床* 2014, **29**(4):327-335. (査読あり)

〔学会発表〕(計1件)

寺尾まやこ、新倉直樹 乳癌組織におけるアンドロゲン受容体発現・エストロゲン受容体と Ki-67 発現との関係、日本臨床腫瘍学会
2015年7月16日-18日 ロイトン札幌(北海道札幌市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

新倉 直樹 (NIIKURA, Naoki)

東海大学・医学部・講師

研究者番号：60459469