

【目的】少数転移乳癌 (Oligometastatic Breast Cancer : OMBC) とは、転移臓器数や大きさ、個数が限られた転移乳癌のことである。これまでは、転移の大きさや個数が少ない OMBC に対しても、転移乳癌として薬物療法を中心に緩和的治療が行われてきた。しかし近年、転移の少ない症例では、十分な薬物療法の上で切除や放射線治療などの局所治療を加えることにより予後が改善されるとの報告がなされるようになった。我々の施設では以前から OMBC に対して積極的な集学的治療を行っており、2012 年に後方視的な解析を報告している。1980~2010 年の OMBC75 例では 20 年生存率が 34% であり、転移乳癌の長期生存 3~4% と比較すると、極めて高いものであった。しかし、OMBC の分子生物学的特徴についての研究はほとんど報告はない。そこで本研究では、前向きの特異的トランスレーショナルリサーチとして、OMBC の分子生物学的特徴を明らかにする。

【方法】乳癌の原発巣および転移巣から針生検にて組織を採取した。組織をメス、酵素により処理しマトリゲル中で培養しオルガノイドの作製を行なった。同様に処理した組織を、Swiss J2 3T3 細胞と共培養し、Conditionally reprogrammed (CR) 細胞を作製した。CR 細胞を用いて、マイクロアレイ解析・乳癌での変異が高頻度である 93 遺伝子の DNA ターゲットシーケンスを行なった。OMBC から作製した CR 細胞を用いて、Anti-cancer compound library を添加し、薬剤スクリーニングアッセイを行なった。

【結果】乳癌原発巣 4 例から CR 細胞は 3 例作製できたのに対して、オルガノイドは 1 例も作製することができなかった。そのため、以降の実験系は CR 細胞を用いて行うこととした。原発巣と比較し CR 細胞で発現上昇した遺伝子 162 遺伝子と、発現低下した遺伝子 271 遺伝子を対象として KEGG パスウェイ解析を行なったところ、細胞接着に関与する因子が変動していた。原発巣では 119 遺伝子に変異が、転移巣では 118 遺伝子に変異が同定され、そのオーバーラップは 96% であった。OMBC の薬剤スクリーニングアッセイでは 66 の薬剤が感受性ありとされ、そのターゲットとなる分子が同定された。

表 : OMBC の転移巣において感受性のある薬剤のターゲット分子

EGFR	PI3K
ER/PR receptor	PLK
FGFR	VEGFR
mTOR	Aurora kinase
PDGFR	Bcr-Abl
Topoisomerase	