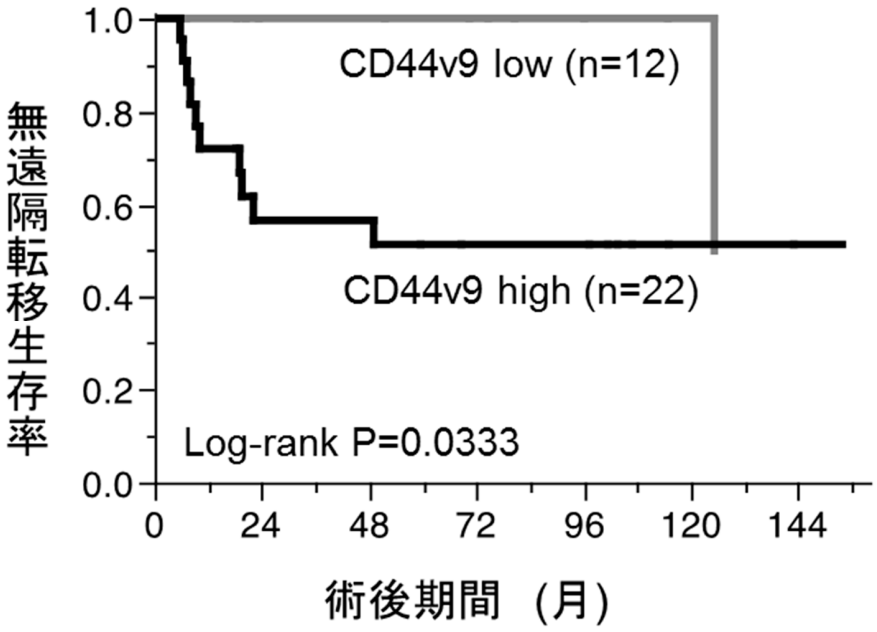
80　高悪性度乳癌の分子機序解明と新規治療戦略への展開	徳永　えり子

【目的】乳癌の治療方針はホルモン受容体（ER、PgR）、HER2 などにより決定されるが、治療抵抗性で予後不良な高悪性度症例が存在する。これらの治療抵抗性、予後不良要因の分子機序解明はさらなる治療効果改善においては不可欠である。本研究では、がん幹細胞性と腫瘍免疫、がん免疫チェックポイント機構に注目し、治療効果との関連を解明することを目的とした。

【方法】1. トリプルネガティブ乳癌（TNBC）: 術前化学療法施行 48 例を対象とし、がん幹細胞マーカーCD44v9 や BRCA1、vimentin などの発現を解析し、治療効果、予後との関連を解析した。2. HER2 陽性乳癌 : 術前化学療法施行 75 例を対象とし、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）、PDL1 発現を解析し、治療効果、予後との関連を解析した。

【結果】1. TNBC における検討 : 非著効例において、CD44v9 高発現症例では有意に予後不良であった。術後追加治療の適応を検討する上で治療前 CD44v9 発現が有用である可能性が示唆された。2. HER2 陽性乳癌における検討 : TIL と奏効率には正の相関を認めたが、高 TIL でも PD-L1 陽性例では奏効率が低く、PDL1 が治療抵抗性の一因となる可能性が示唆された。

トリプルネガティブ乳癌（TNBC）における治療前 CD44v9 発現と予後



80. 高悪性度乳癌の分子機序解明と新規治療戦略への展開

徳永　えり子

国立病院機構 九州がんセンター 乳腺科（乳腺外科）

Key words：乳癌，高悪性度，治療感受性，CD44v9，腫瘍浸潤リンパ球

緒　言

乳癌は非常に多様性に富んだ疾患である。遺伝子発現プロファイルにより複数の分子サブタイプに分類され、それぞれ特徴的な臨床経過をたどることが示されている。臨床現場では、ホルモン受容体（HR）（エストロゲン受容体：ER、プロゲステロン受容体：PgR）、HER2、Ki67 などのバイオマーカーを用いた臨床的サブタイプ分類（HR 陽性/HER 陰性、HR 陽性/HER 陽性、HR 陰性/HER2 陽性、トリプルネガティブ：TNBC）が用いられ、このサブタイプを念頭においた治療方針構築が行なわれる。HR 陽性乳癌にはホルモン療法（内分泌療法）、HER2 陽性乳癌には抗 HER2 療法、再発リスクや進行度に応じて抗癌薬による化学療法が行われる。しかし、どのサブタイプにおいても現在の標準治療に抵抗性で予後不良な高悪性度症例が依然として存在する。これらの症例における治療抵抗性、及び予後不良要因の分子機序解明はさらなる乳癌の治療効果改善においては不可欠である。

近年、がん幹細胞性が従来の抗癌剤による化学療法への抵抗性に関与する重要な因子であることが明らかになってきた。がん幹細胞マーカーの一つである CD44 のスプライシングバリアントアイソフォーム（CD44v）は、細胞膜においてシスチンのトランスポーターである xCT と結合することで、グルタチオンの生成を促進し、活性酸素の蓄積を抑制している［1］。そのバリアントアイソフォームのうち、CD44 バリアント 9（CD44v9）は胃癌や頭頚部癌など様々な腫瘍において治療抵抗性との関連が示されている［2］。しかし、乳癌における CD44v9 の発現状況やその生物学的意義、サブタイプとの関連、治療効果や予後との関連については十分には解明されていない。

一方、腫瘍免疫に関与する、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）や PD-1/PD-L1 経路に代表されるがん免疫チェックポイント機構も予後因子、治療感受性に関与するものとして注目されている［3〜5］。

本研究では、高悪性度乳癌の分子機序を解明する上で、従来の抗腫瘍薬に対する抵抗性の原因と考えられているがん幹細胞性と乳癌における臨床的意義の解明が不十分である腫瘍免疫、がん免疫チェックポイント機構に注目し、それぞれのサブタイプにおける治療効果との関連を解明し、今後の新規治療法へ展開へと結びつけることを目的とした。

方　法

治療効果を詳細に評価し、治療抵抗性のメカニズムを解明する上で、術前化学療法を行った症例での解析は非常に有用である。そのため、本研究では、当科にて術前化学療法後に手術を施行した症例を対象に以下の検討を行った。

1. ER 陰性、PgR 陰性、HER2 陰性、いわゆるトリプルネガティブ乳癌（TNBC）における検討

アンスラサイクリン系およびタキサン系抗癌薬による標準的術前化学療法前後における乳癌組織が入手でき、解析可能であった Stage I-III の 48 例を対象とした。がん幹細胞マーカーである CD44v9 や BRCA1、vimentin などの発現を免疫組織化学法（immunohistochemistry；IHC）にて解析し、治療効果や予後との関連を解析した。

2. HER2 陽性乳癌における検討

アンスラサイクリン系およびタキサン系抗癌薬および抗 HER2 抗体トラスツズマブを用いて標準的術前化学療法を行った HER2 陽性乳癌 75 例を対象とした。TIL に関しては国際ワーキンググループの提唱に準じ、HE 染色検体にて評価した［6］。また、PD-L1 発現を IHC にて解析し、治療効果や予後との関連を解析した。

結　果

1. TNBC における検討

病理学的完全奏効（pCR）は 48 例中 14 例（29.2%）に認められた。pCR 症例は極めて予後良好であった。非 pCR 症例において、CD44v9 高発現症例では低発現症例に比較して有意に予後不良で、多変量解析においても、治療開始前の CD44v9 高発現は非 pCR 症例における独立した予後不良因子であった（図 1）。TNBC においては他のサブタイプよりも非 pCR 症例の予後が不良であり、現在非 pCR 症例に対する治療戦略は重要な課題である。術後追加治療の適応を検討する上で治療前 CD44v9 発現が有用である可能性が示唆された。

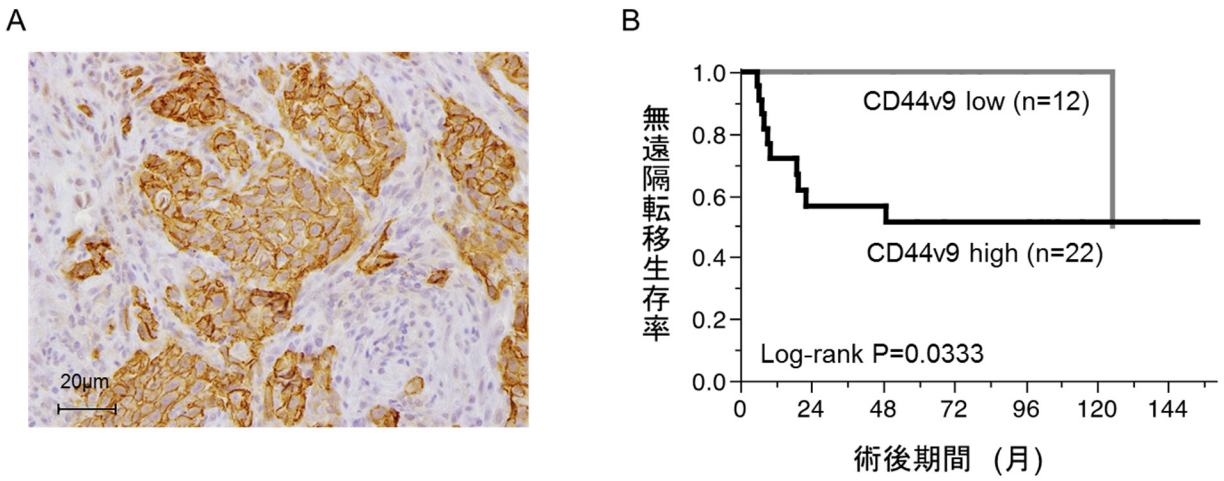


図 1.　トリプルネガティブ乳癌における解析

A）乳癌組織における CD44v9 発現、B）治療前 CD44v9 発現と予後

2. TNBC における検討

治療前の乳癌組織において TIL の多い症例では有意に pCR 率が高かった（図 2A）。PD-L1 発現は TIL と有意な相関を認めた（図 2B）。一方、高 TIL 症例でも PD-L1 陽性例では pCR 率が低いことが示された（図 2C）。また、PD-L1 陰性群では高 TIL 群で予後良好であったが、PD-L1 陽性群では TIL と予後に有意な相関は認められなかった。以上より、高 TIL の HER2 陽性乳癌では術前化学療法の治療効果は高いものの、PD-L1 が治療抵抗性の一因となる可能性が示唆された。

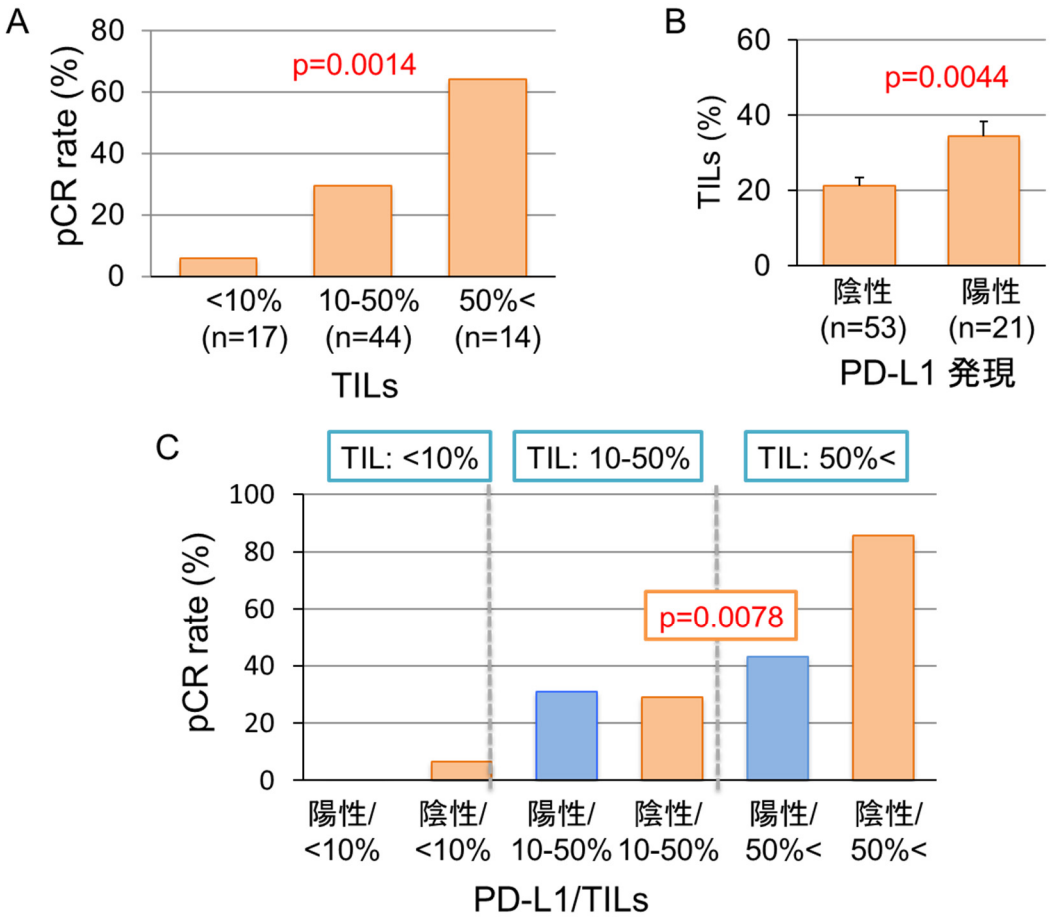


図 2. HER2 陽性乳癌における解析

A）TILとpCR率との関連、B）PD-L1発現とTILとの関連、C）TIL/PD-L1発現とpCR率との関連

考　察

TNBC群ではpCRが得られなかった症例において、CD44v9高発現群は有意に予後不良であった。また、HER2陽性乳癌において高TILは治療効果予測因子であり、PD-L1が治療抵抗性の一因である可能性が示唆された。CD44v9、PD-L1が治療耐性克服のための新たな標的となりうると考えられた。

文　献

1） Ishimoto T, Nagano O, Yae T, et al. CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xCT subunit of system xc(-) and thereby promotes tumor growth. Cancer Cell. 19:387-400; 2011. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.01.038.

2） Aso T, Matsuo M, Kiyohara H, et al. Induction of CD44 variant 9-expressing cancer stem cells might attenuate the efficacy of chemoradioselection and Worsens the prognosis of patients with advanced head and neck cancer. PLoS One. 10:e0116596; 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0116596.

3） Ingold Heppner B, Untch M, Denkert C, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes: A Predictive and Prognostic Biomarker in Neoadjuvant-Treated HER2-Positive Breast Cancer. Clin Cancer Res. 22:5747-54; 2016.DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2338.

4) Loi S, Michiels S, Salgado R, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. Ann Oncol. 25:1544-50; 2014. DOI: 10.1093/annonc/mdu112.
5) Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. Int Immunol. 19:813-24; 2007. DOI: 10.1093/intimm/dxm057.
6) Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. Ann Oncol. 26:259-71; 2015. DOI: 10.1093/annonc/mdu450.