

21 分指-4-④ 本邦での乳癌検体におけるホルモン受容体、
HER2 受容体発現評価の精度管理システム構築に関する研究

青儀 健二郎 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター

研究の分類・属性

内科系

研究の概要

乳癌のホルモン療法や抗 HER2 療法の効果に直結するホルモン受容体 (エストロゲン/プロゲステロン)、HER2 受容体の発現を正確に評価することは、ホルモン療法、抗 HER2 療法の組み合わせを用いた個別化治療効果による患者予後改善において重要である。本研究班では、各受容体の発現評価における方法論、判定基準を確立し、精度管理のシステム構築を行うとともに、新しい受容体発現評価法を確定し、さらに新規治療効果規定因子の模索を行った。

当班では以下の 2 項目を柱に 3 年計画で研究を進めた。(研究全体図参照)

1) **受容体発現測定の精度管理：**

受容体評価の精度管理システムの構築のため、現在本邦で一般的に行われている各受容体発現評価法の詳細についての調査を行い、精度の高い評価のための基礎的データとし、評価法の問題点を検討した。また抜き取り調査による精度管理の可能性を検討した。

2) **新しい受容体発現評価法の開発、効果規定因子の検索：**

現在行われているホルモン受容体や HER2 受容体の発現以外に患者予後に影響を及ぼす新規効果規定因子の解明や、従来の方法以外の新規評価法の可能性を探索した。

その結果、以下の成果が得られた。

受容体発現測定の精度管理：

- 1) 受容体発現の判定について全国各施設での実態調査を、病理学会、日本乳癌学会、がん研究開発費「本邦での乳癌検体におけるホルモン受容体、HER2 受容体発現評価の精度管理システム構築に関する研究」(青儀班)、病理診断の基盤的研究と精度保証システム確立」(津田班、落合班)との共同研究の形式で実施した。標本固定時間の不順守、HER2 についての賦活化法の不適切使用例が多い、PgR 判定における抗原性賦活化液について不適切な賦活化液の割合が多い、賦活化液の pH について不適切使用が多い、等の問題点が明らかになった。アンケートでは、学会主導のサーベイランスとして国内の精度管理システムが必要であるとする意見も多かった。本アンケートの結果は日本病理学会のホームページ公開がなされた。
- 2) サンプルピックアップによる精度管理システム構築を開始した。精度管理システム構築の流れは、「①染色・判定工程の現状調査と分析」、「②染色・判定工程の標準化・グループ化」、「③抜き取り検査を用いた精度管理システムの設計」の 3 つの課題から構成される。これまでに、当研究班に参加している関連施設において染色・判定工程の現状調査、および受容体発現の判定について全国各施設での実態調査の結果から、工程のおおまかな種類、および工程における重要なパラメータを特定した。

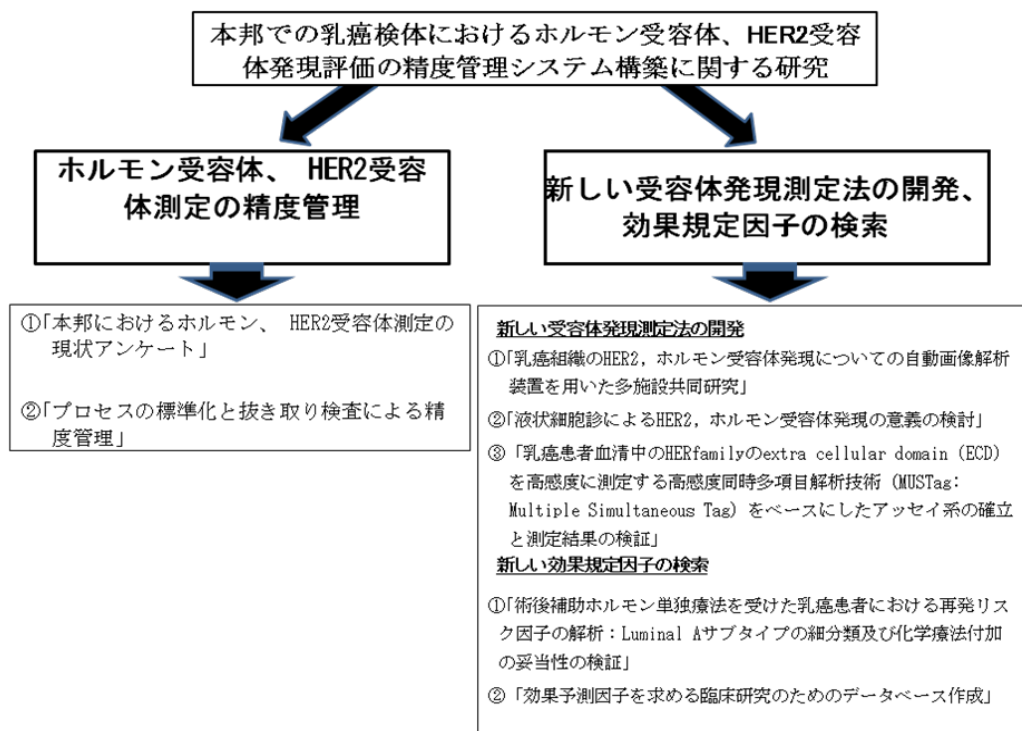
新しい受容体発現評価法の開発、効果規定因子の検索：

- 3) 乳癌のホルモン受容体発現について、自動画像解析装置を用いた解析結果の観察者間差異の有無について明らかにする目的で、ホルモン及び HER2 受容体発現評価における病理医の目視と画像解析システムによる比較を多施設共同研究で行った結果、目視評価と画像解析システムでの評価との一致率が、ホルモン受容体では 95%以上、HER2 でも 90%を超えており、解析システムでの評価は可能と考えられた。しかし、①腫瘍細胞の染色性と装置の認識性、②解析装置への慣れ、③解析する視野選択の違い、が両者の判定不一致の原因となると考えられ、解析装置の機能改良が望まれた。
- 4) 液状細胞診システム (ThinPrep System：オリンパス) を用いた乳癌穿刺吸引細胞診検体におけるホルモンレセプター発現評価を、手術検体腫瘍部のホルマリン固定パラフィン包埋切片の結果と比較した (82 例集積)。その結果、

ホルモンレセプター評価として正診率 97.6%、感度 98.4%、特異度 94.4%、陽性的中率 98.4%、陰性的中率 94.4% で、本システムの診断精度は高いと思われた。一方、従来の染色法による HER2 受容体評価は極めて困難であった。HER2 受容体発現評価法に関しては、セルブロック法により、HER2 受容体発現評価が可能であることが確認できた。さらに FISH 法を用いた細胞診による HER2 受容体発現評価を行う。

- 5) 患者血清中で測定できる抗 HER2 療法の標的因子を探索する目的で、高感度同時多項目解析技術 (MUSTag: Multiple Simultaneous Tag) をベースにアッセイ系を作成し、Her1 (EGFR), Her2, Her3, Her4 の各 ECD を 23 例の患者血清で測定した。それぞれの測定から数 pg/mL から数万 pg/mL オーダーのレンジに分布する結果を得、臨床応用の可能性が示された。
- 6) 「術後補助単独ホルモン療法を受けた乳癌患者における再発リスク因子の解析: Luminal A サブタイプの細分類及び化学療法付加の妥当性の検証」研究を設定し、川崎医科大学、四国がんセンター、国立がん研究センター中央病院で症例登録を行った(292 例集積)。内分泌療法単独施行症例では予後因子として PgR 発現低下、増殖因子 Ki-67 発現が重要であり、化学療法付加が必要であると考えられた。
- 7) 「乳癌におけるホルモン療法の効果規定因子に関する研究」、「IV 期乳癌におけるホルモン療法の効果規定因子に関する研究」の 2 臨床研究の登録例からデータベース作成を開始し、内分泌療法の効果予測因子を検討した(それぞれ約 200 例、約 100 例)。術後ホルモン療法を施行中もしくは施行後に再発した症例では無再発の症例に比べてホルモン受容体の転写因子である FOXP1 発現が陰性の症例が有意に多く認められ(P=0.007)、ホルモン療法耐性と FOXP1 発現の関連が示唆された。また IV 期乳癌症例では、ERβ、FOXP1、SDF1 は内分泌療法の予後予測因子である可能性があることが分かった。

(研究全体図)



研究経費

年度	
平成 21 年度	11,750 千円
平成 22 年度	11,160 千円
平成 23 年度	8,928 千円

研究班の組織

青儀 健二郎	独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター・ICU 病棟 医長	研究の統括及び細胞診検体における ホルモン受容体・HER2 発現評価
佐治 重衡	京都大学・特定准教授（東京 都立駒込病院 乳腺外科研究 室・非常勤医員）	乳癌患者血液中と乳癌組織内のステ ロイドホルモン濃度
清水 千佳子	国立がん研究センター中央 病院・医員	ホルモン受容体・HER2 蛋白発現と臨 床的アウトカムとの相関性の評価
大崎 昭彦	埼玉医科大学乳腺腫瘍科・准 教授	乳癌組織におけるホルモン受容体と HER2 発現の相関性に関する研究
熊木 伸枝	東海大学医学部 基盤診療学 系病理診断学領域、講師	HER2 およびホルモン受容体検索に 関する精度管理について
紅林 淳一	川崎医科大学・准教授	術後補助単独ホルモン療法を受けた乳 癌患者における予後因子の解析

*最終年度の所属施設により記載

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

（目的と到達目標）：

ホルモン受容体や HER2 受容体を的確に評価する方法を確立し、それら受容体発現に基づいた治療効果予測のもと、ホルモン療法、抗 HER2 療法の組み合わせによる個別化治療の効果を高めることに繋げることを目的とする。当班では以下の2項目を柱に3年計画で研究を進めることとした。

- 1) 受容体発現測定の精度管理：受容体評価の精度管理システムの構築のため、まず本邦で現在行われている各受容体発現評価法の詳細についての調査を行い、精度の高い評価のための基礎的データとし、評価法の問題点を検討した。また抜き取り調査による精度管理の可能性も検討した。
- 2) 新しい受容体発現評価法の開発、効果規定因子の検索：現在行われているホルモン受容体や HER2 受容体の発現以外に患者予後に影響を及ぼす新規効果規定因子の解明や、従来の方法以外の新規評価法の可能性を探索した。

具体的な到達目標を以下に挙げる。

- 1 受容体発現評価において標本処理のための詳細について全国各施設での実態調査を計画・実施する。
- 2 受容体検査の精度管理のために、これらの受容体発現検討用の検体のサンプルピックアップ法(ランダムにピックアップし、一定の精度を保障できる管理法)を開発する。
- 3 細胞診検体を液体に浮遊させた状態で保存し、1回の細胞採取で十分な細胞量の回収、適正な細胞固定、安定した複数枚のプレパラート作製が可能な方法があり(液状細胞診法)、欧米では婦人科領域で実用化されている。これらの標本からホルモン受容体や HER2 受容体が測定できる可能性がある。この液状細胞診法検体による受容体発現の判定結果をホルマリン固定パラフィン包埋切片でのそれと比較することにより、液状細胞診を用いた乳癌のホルモン受容体と HER2 受容体測定の信頼性を確認する。
- 4 画像解析システムによる受容体発現評価の可能性を検討する。その際、複数あるシステム間の比較、同一システムにおける施設判定者間の違いも明らかにし、画像評価システムの持つ問題点・改善点を明らかにする。
- 5 高感度同時多項目解析技術をベースにアッセイ系を作成し、Her1 (EGFR), Her2, Her3, Her4 の各 ECD を患者血清で測定し得るか確認する。

- 6 ホルモン受容体陽性、HER2 受容体発現陰性の乳癌症例（Luminal A タイプ）は比較的予後がよいとされる症例群ではあるが、ホルモン療法+化学療法とホルモン療法単独治療のどちらを選択すべきか、効果・副作用の点で確立した見解がないとされる。今回ホルモン療法に加え化学療法の追加意義があることを示す因子を臨床検体において検索する。
- 7 ホルモン療法を施行された術後再発乳癌、非再発乳癌患者等を長期間フォローアップしたデータベースを作成し、ホルモン及びHER2 受容体発現の程度と治療及び患者の長期予後との相関を確認する。

（研究終了時点の実績要点）

- 1) 受容体発現の判定について全国各施設での実態調査を、病理学会、日本乳癌学会と共同で実施した。受容体発現判定のための、固定（固定液の種類、固定時間）、前処理（抗原性賦活化）、増感法の種類、判定法等について調査したところ、固定時間の不順守、賦活法がHER2について不適切使用例が多い、抗原性賦活化液についてPgRについて、不適切な賦活化液の割合が多い、賦活化液のpHについて不適切使用が多い、等の問題点が明らかになった。またアンケートでは、学会主導のサーベイランスとして国内の精度管理システムが必要であるとする意見が多かった。本アンケートの解析結果は日本病理学会のホームページで公開された。
- 2) サンプルピックアップによる精度管理システム構築の研究を開始した。これまでに、当研究班に参加している関連施設において染色・判定工程の現状調査、および受容体発現の判定についての全国各施設での実態調査の結果から、工程のおおまかな種類、および工程における重要なパラメータを特定した。
- 3) 乳癌のホルモン受容体発現について、自動画像解析装置を用いた解析結果の判定者間差異の有無について明らかにする目的で、ホルモン及びHER2 受容体発現評価における病理医の目視と画像解析システムによる比較を多施設共同研究で行った結果、目視評価と画像解析システムでの評価との一致率が、ホルモン受容体では95%以上、HER2でも90%を超えており、解析システムでの評価は可能と考えられた。しかし、①腫瘍細胞の染色性と装置の認識性、②解析装置への慣れ、③解析する視野選択の違い、が両者の判定不一致の原因となると考えられ、解析装置の機能改良が望まれた。
- 4) 液状細胞診システムを用いた乳癌穿刺吸引細胞診検体におけるホルモンレセプター発現評価を、手術検体腫瘍部のホルマリン固定パラフィン包埋切片の結果と比較した（82例集積）。その結果、ホルモンレセプター評価として正診率97.6%、感度98.4%、特異度94.4%、陽性的中率98.4%、陰性的中率94.4%で、本システムの診断精度は高いと思われた。一方、従来の染色法によるHER2 受容体評価は極めて困難であった。HER2 受容体発現評価法に関しては、セルブロック法により、HER2 受容体発現評価が可能であることが確認できた。
- 5) 「術後補助単独ホルモン療法を受けた乳癌患者における再発リスク因子の解析：Luminal A サブタイプの細分類及び化学療法付加の妥当性の検証」研究を設定し、川崎医科大学、四国がんセンター、国立がん研究センター中央病院で研究を開始した（292例集積）。内分泌療法単独施行症例では予後因子としてPgR 発現低下、増殖因子Ki-67 発現が重要であり、化学療法付加が必要であると考えられた。
- 6) 「乳癌におけるホルモン療法の効果規定因子に関する研究」、「IV 期乳癌におけるホルモン療法の効果規定因子に関する研究」の2臨床研究の登録例からデータベース作成を開始し、内分泌療法の効果予測因子を検討した。術後ホルモン療法を施行中もしくは施行後に再発した症例では無再発の症例に比べてホルモン受容体の転写因子であるFOXP1 発現が陰性の症例が有意に多く認められ（ $P=0.007$ ）、ホルモン療法耐性とFOXP1 発現の関連が示唆された。またIV 期乳癌症例では、ER β 、FOXP1、SDF1 は内分泌療法の予後予測因子である可能性があることが分かった。
- 7) 高感度同時多項目解析技術によるアッセイ系を用いて、Her1 (EGFR)、Her2、Her3、Her4 の各ECD を23例の患者血清で測定した。それぞれの測定から数pg/mL から数万pg/mL オーダーのレンジに分布する結果を得、臨床応用の可能性が示された。今後は結果のvalidation と治療効果との関連性を検証していく。

研究方法

受容体発現評価法実態調査研究：受容体発現の判定について全国各施設での実態調査を実施した。「乳癌の免疫染色(ER, PgR, HER2)に関する精度管理システム確立のための検討」として日本病理学会精度管理委員会の乳癌ワーキンググループ、乳癌学会とがん研究開発費「本邦での乳癌検体におけるホルモン受容体、HER2 受容体発現評価の精度管理システム構築に関する研究」（青儀班）、病理診断の基盤的研究と精度保証システム確立」（津田班、落合班）との共同研究の形式で、平成22年5月中旬から同9月末にかけて、日本病理学会認定施設、日本乳癌学会認定/関連施設に対し、標本作製法、染色過程、判定法について郵送アンケート調査を行った。

液状細胞診システムを用いた乳癌穿刺吸引細胞診検体におけるホルモン受容体発現評価：液状細胞診システムを用いた細胞診によるホルモン受容体発現評価を、手術検体腫瘍部のホルマリン固定パラフィン包埋切片における評価と比較検討した（82例集積）。細胞診後、液状細胞診システム（ThinPrep™ System、オリンパス）を用いてプレパラートを作製し、パピニコロウ染色、免疫染色を行い、抗体はベンタナ I-VIEW プレストパネルを用いて自動免疫染色装置（ベンタナ XT システム）により行った。

術後補助単独ホルモン療法を受けた乳癌患者における再発リスク因子の解析研究（Luminal A サブタイプの細分類及び化学療法付加の妥当性の検証）：後方視的多施設共同コホート研究として、1999年1月～2003年12月（5年間）に手術を受けた全症例中、ホルモン単独療法を術後に受けた症例を対象に、川崎医科大学、四国がんセンター、国立がん研究センター中央病院でサンプル収集を開始、研究を開始した（292例集積）。検討項目は ER, PgR, HER2, Ki67 + HER1, IGFR, ALDH1 とし、免疫組織学的に検討した。

「乳癌におけるホルモン療法の効果規定因子に関する研究」、「IV期乳癌におけるホルモン療法の効果規定因子に関する研究」：2臨床研究の登録例（①1993年1月から1998年12月までに術後ホルモン療法を施行中もしくは施行後に再発した症例で切除標本からサンプルが提供可能な症例、②1993年1月から1998年12月までに術後ホルモン療法を施行後に無再発の症例で、サンプルが提供可能な症例、③術前ホルモン療法施行症例で、治療前に施行したコアニードルバイオプシー生検標本と切除標本からサンプルがペアで提供可能な症例、および④2002年3月より2009年3月までにIV期乳癌症例でサンプルが提供可能な症例）から長期予後の判明したデータベース作成を行い（それぞれ①+②+③200例、④100例）、内分泌療法の効果予測因子を検討した。検討項目は（1）核内受容体：ER α 、 β 、ERR α 、 β 、 γ 、PR, AR, GR, SXR, CAR, VDR等、（2）ER α のリン酸化マーカー、（3）ホルモン応答遺伝子：EBAG9, トリム（TRIM）ファミリー、CYPファミリー、UGTファミリー等、（4）転写共役因子：転写共役因子（NCoA, NCoR）ファミリー、NRIP1, PGC1ファミリー、等、（5）ステロイド代謝酵素群：アロマターゼ、ステロイドスルファターゼ、17 β -HSD type 1, 3, & 5, OAT-3, cyp1B, エストロンスルフォトランスフェラーゼ、17 β -HSD type 2, MRP-1, UGT 1A1 & 2B7, COMT、（6）miRファミリー、（7）乳癌関連遺伝子（ER, BRCA1, miRファミリー等）のプロモーター領域のメチル化状態、（8）Ki67, p53等とした。

研究成果と考察

各研究者が行った研究において検討、解析を行い、総合討議し、今後の検討課題を確定した。

全期間（第3年次評価時点）

研究成果

- 1) 受容体発現の判定について全国各施設での実態調査を、病理学会、日本乳癌学会と共同で実施した。固定時間の不順守、HER2 評価において賦活化法の不適切使用例が多い、PgR 判定における抗原性賦活化液の不適切な割合が多い、賦活化液のpHの不適切例が多い、等の問題点が明らかになった。アンケートでは、学会主導のサーベイランスとして国内の精度管理システムが必要であるとする意見も多かった。本アンケートの結果は日本病理学会のホームページ公開がなされた。学会主導のサーベイランスシステムの構築、標準的判定例の恒常的なWeb公開等、精度管理に関する情報公開が必要であると考えられる。
- 2) 乳癌のホルモン受容体発現について、自動画像解析装置を用いた解析結果の観察者間差異の有無について明らかにする目的で、ホルモン及びHER2 受容体発現評価における病理医の目視と画像解析システムによる比較を多施設共同研究で行った結果、目視評価と画像解析システムでの評価との一致率が高く、解析システムでの評価は可能と考えられた。しかし、①腫瘍細胞の染色性と装置の認識性、②解析装置への慣れ、③解析する視野選択の違い、が両者の判定不一致の原因となると考えられ、解析装置の機能改良が望まれた。
- 3) 液状細胞診システムを用いた乳癌穿刺吸引細胞診検体におけるホルモンレセプター発現評価を、手術検体腫瘍部のホルマリン固定パラフィン包埋切片の結果と比較した。ホルモンレセプター評価として診断精度は高いと思われたが、一方、従来の染色法によるHER2 受容体評価は極めて困難であった。HER2 受容体発現評価法に関しては、セルブロック法により、HER2 受容体発現評価が可能であることが確認できた。さらにFISH法を用いた細胞診によるHER2 受容体発現評価を行う。今後はこれら受容体発現の判定マニュアルや基準作成を行っていくと同時に、多施設共同で胸腹水検体からホルモン及びHER2 受容体発現評価を行うことを計画している。
- 4) 「術後補助単独ホルモン療法を受けた乳癌患者における再発リスク因子の解析：Luminal A サブタイプの細分類及

び化学療法付加の妥当性の検証」研究を設定し、川崎医科大学、四国がんセンター、国立がん研究センター中央病院で症例登録を行った。内分泌療法単独施行症例では予後因子として PgR 発現低下、増殖因子 Ki-67 発現が重要であり、化学療法付加が必要であると考えられた。

- 5) 「乳癌におけるホルモン療法の効果規定因子に関する研究」、「IV 期乳癌におけるホルモン療法の効果規定因子に関する研究」の 2 臨床研究の登録例からデータベース作成を開始し、内分泌療法の効果予測因子を検討した。術後ホルモン療法を施行中もしくは施行後に再発した症例では無再発の症例に比べてホルモン受容体の転写因子である FOXP1 発現が陰性の症例が有意に多く認められ、ホルモン療法耐性と FOXP1 発現の関連が示唆された。また IV 期乳癌症例では、ER β 、FOXP1、SDF1 は内分泌療法の予後予測因子である可能性があることが分かった。
- 6) 高感度同時多項目解析技術によるアッセイ系で、Her1 (EGFR), Her2, Her3, Her4 の各 ECD を 23 例の患者血清で測定した。それぞれの測定から数 pg/mL から数万 pg/mL オーダーのレンジに分布する結果を得、臨床応用の可能性が示された。今後は結果の validation と治療効果との関連性を検証していく。

全期間（研究終了時）

本研究班で行った研究成果とその考察を以下に記す。

- 1) 受容体発現評価において標本処理のための条件の全国各施設での実態調査を、日本病理学会、日本乳癌学会と共同で行った。受容体発現の精度管理は患者予後に直結する極めて重要なデータであるが、これを今後、各学会でのホームページ公開、書籍化により我が国に流布する。またこれらのアンケート結果に基づいて、本邦の評価法を統一化するために、各地方レベルで各施設の病理医を対象とした会議・講習会などの実施を検討し、全国的な標準化に繋げるモデル構築を行う。また学会主導のサーベイランスシステムの構築、標準的判定例の恒常的な Web 公開等、精度管理に関する情報公開が必要であると考えられる。
- 2) サンプルピックアップによる精度管理システム構築の研究：精度管理システム構築の流れは、「①染色・判定工程の現状調査と分析」、「②染色・判定工程の標準化・グループ化」、「③抜き取り検査を用いた精度管理システムの設計」の 3 つの課題から構成される。精度管理システムを実際に運用しながら検証し、必要に応じて改善を進めていく。これまでに、当研究班に参加している関連施設において染色・判定工程の現状調査を行い、工程のおおまかな種類、および工程における重要なパラメータを特定した。その後、全国の施設を対象とした日本病理学会、乳癌学会、がん研究開発費「本邦での乳癌検体におけるホルモン受容体、HER2 受容体発現評価の精度管理システム構築に関する研究」（青儀班）、病理診断の基盤的研究と精度保証システム確立」（津田班、落合班）の受容体発現評価法実態調査を行い、染色・判定工程の種類、重要なパラメータに関するデータを収集し、上記の課題①を終了した。今後の課題として、得られたデータを分析し、標準的な工程を数種類に絞り込み、施設を工程の種類に応じてグルーピングすること（課題②）と、各施設の判定率を基に統計的観点から抜取検査を設計し、精度管理システムの全体像を設計すること（課題③）が挙げられる。精度管理システムの設計が一旦終了した後は、設計したシステムを実際に運用しながらその妥当性を検証し、必要に応じて改善する。この方法は、東京大学工学部の研究協力者と病理医との共同研究であり、精度管理の客観的方法としてさらに研究を進めたい。
- 3) 画像解析システムによる受容体発現評価を多施設共同研究として行った。画像解析システムにおける問題点が明らかになっており、これらの改善をシステム開発企業に働きかけるとともに、その有用性もさることながら、普及の障害となる問題点を検証し、学会・論文発表・書籍等で広める。画像解析システムを目視による評価と比較した本邦で初めての調査であり、解析装置の改良・普及につなげるべく提言を行っていく。
- 4) 新規簡易評価法としての液状細胞診法によるホルモン受容体発現評価における有用性を確立した。液状細胞診法によるホルモン受容体評価に基づいた前向きに臨床研究を行うとともに、FISH 法、セルブロック法による細胞診による HER2 受容体発現評価法を確定する必要がある。さらに細胞診による受容体発現評価法は未だ判定基準がないため、判定基準も作成していく。
- 5) ホルモン受容体陽性、HER2 受容体発現陰性の乳癌症例（Luminal A タイプ）において、ホルモン療法に加え化学療法の追加意義があることを示す因子を臨床検体において検索する多施設共同臨床研究を行い、今回増殖因子 Ki-67 高値の症例は、再発リスクが高いことが示された。このような症例にはホルモン療法に化学療法を追加すべきであると考えられる。今回の検討は長期予後の判明したデータとサンプルに基づいたものであり、重要な結果であると同時に、Ki-67 の意義については、欧米のコンセンサスと一致した。この研究に用いられた約 300 例のデータベースは、本邦においてサンプルのパッケージされた Luminal A タイプ症例の長期予後の明らかなデータベースであり、今後 Luminal A タイプに関して探索的研究を行う際にも利用できる重要なものとする。また同様の後方視的多施設共同コホート研究として、trastuzumab の予後予測因子を明らかにする目的で「術後補助 trastuzumab 療法を受けた HER2 陽性乳癌患者における予後予測因子の検討」や「乳癌のホルモン感受性・抵抗性における癌幹細胞の役割に関する基礎研究」を計画しているが、今回の研究で行ったのと同様のアプローチを考えている。

- 6) 「乳癌におけるホルモン療法の効果規定因子に関する研究」から、術後再発乳癌、非再発乳癌患者を長期間フォローアップしたデータベースと、「IV期乳癌におけるホルモン療法の効果規定因子に関する研究」登録症例のデータベースから、内分泌療法の効果予測因子を検討した結果、効果予測因子をピックアップできた。特にIV期乳癌症例は、薬物療法の影響を受けない検体が得られる可能性が高く、現在IV期乳癌症例を対象にして、ER β 、FOXP1、SDF1などの因子の意義を検証する前向き研究を検討中である。長期予後の判明している症例の凍結臨床サンプルがパッケージされているデータベースとして利用価値は極めて高く、本研究班においても、新規因子の同定に活用していく予定である。
- 7) 患者血清中で測定できる抗HER2療法の標的因子として、HER familyのextra cellular domain (ECD)を測定する高感度同時多項目解析技術をベースにしたアッセイ系は重要である。本測定法については、精度確認後、臨床応用を検討中である。

本研究班は、「本邦での乳癌検体におけるホルモン受容体、HER2受容体発現評価の精度管理システム構築に関する研究」という課題名を戴いているが、現在実地医療で行われている精度管理の評価・改善のための試みと同時に、新規の受容体評価法の提言も積極的に行うべく、研究を進め、数多くの成果が得られた。また本邦において受容体発現の精度管理研究はなく、本研究は患者予後改善に直結する意味で重要であり、新規因子や評価法の検討とともに、本研究は独創的で社会貢献度は高いと思われる。本研究班のシステムを用いた研究を継続して行っていきたい。

倫理面への配慮

厚生労働省・文部科学省の定めるところの臨床研究に関する倫理指針に準拠して研究を行った。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

(雑誌論文)

2009年

Hirata T, Shimizu C, et al. Change in the hormone receptor status following administration of neoadjuvant chemotherapy and its impact on the long-term outcome in patients with primary breast cancer. Br J Cancer 101(9):1529-36, 2009.

Akashi-Tanaka S, Shimizu C, et al. 21-Gene expression profile assay on core needle biopsies predicts responses to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. Breast 18(3):171-4, 2009.

Yonemori K, Shimizu C, et al. Immunohistochemical expression of PTEN and phosphorylated Akt are not correlated with clinical outcome in breast cancer patients treated with trastuzumab-containing neo-adjuvant chemotherapy. Med Oncol 26(3):344-9, 2009.

Park Y, Osaki A, et al. Uracil-tegafur and tamoxifen vs cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, and tamoxifen in post-operative adjuvant therapy for stage I, II, or IIIA lymphnode-positive breast cancer: a comparative study. Br J Cancer 101: 598-604, 2009.

Kurebayashi J. Possible Treatment strategies for triple-negative breast cancer on the basis of molecular characteristics. Breast Cancer 16(3): 275-80, 2009.

西村理恵子、青儀健二郎、他：乳癌穿刺吸引細胞診標本を用いた液状細胞診法によるホルモンレセプターの判定。乳癌の臨床 24(5):625-30, 2009.

伊藤亜樹、清水千佳子：乳癌-HER2, EGFR, VEGF. カレントセラピー 27(12):1122-7, 2009.

大崎昭彦、佐伯俊昭：MammaPrint®とMINDACT trial. 医学のあゆみ 230: 83-8, 2009.

2010年

Toi M, Saji S, et al. Differential survival following trastuzumab treatment based on quantitative HER2 expression and HER2 homodimers in a clinic-based cohort of patients with metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 10: 56-66, 2010.

Kitagawa D, Saji S, et al. Alternation of Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Expression in Primary Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Breast J* 16(4):435-6, 2010.

Iwase H, Kurebayashi J, et al. Clinicopathological analyses of triple negative breast cancer using surveillance data from the Registration Committee of the Japanese Breast Cancer Society. *Breast Cancer* 17(2):118-24, 2010.

佐治重衡、佐々木康綱：ホルモン療法の効果予測。最新医学 65(6)：1388-99, 2010.

大崎昭彦、佐伯俊昭：乳癌患者の閉経状況とエストロゲン合成関連酵素ならびにホルモン受容体発現。乳癌の臨床. 25 (1)：43-9, 2010.

2011年

Nishimura R, Aogi K, et al. Usefulness of liquid-based cytology in hormone receptor analysis of breast cancer specimens. *Virchows Arch* 458(2):153-8, 2011.

Araki K, Saji S, et al. Possible Available Treatment Option for Early Stage, Small, Node-Negative and HER2-Overexpressing Breast Cancer. *Breast Cancer* (in press)

Honma N, Saji S, Harada N, et al. Sex Steroid Hormones in Pairs of Tumor and Serum from Breast Cancer Patients and Pathobiological Role of Androstene-3 β ,17 β -diol. *Cancer Science*, 102:1848-54, 2011.

Toi M, Saji S, Aogi K, et al. Ki67 index changes, pathological response and clinical benefits in primary breast cancers patients treated with 24 weeks aromataseinhibition. *Cancer Science*, 102(4):858-65. 2011.

Kawano A, Shimizu C, Tsuda H, et al. Prognostic factors for stage IV hormone receptor-positive primary metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 2011 Dec 3. [Epub ahead of print]

Kumaki N, Umemura S, et al. Alternation of immunohistochemical biomarkers between pre- and post-chemotherapy: Hormone receptors, HER2 and Ki-67. *Breast Cancer* 18:98-102, 2011.

Kurebayashi J, Kanomata N, et al. The cell cycle profile (C2P) test is a prognostic indicator for breast cancer patients treated with postoperative 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 41(6)：739-46, 2011.

Kanomata N, Kurebayashi J, et al. Clinicopathological significance of Y416Src and Y527Src expression in breast cancer. *J Clin Pathol*. 64(7)：578-86, 2011.

Ikeda M, Kurebayashi J, Inoue S, et al. Characterization of functional domains and quantification in the cells of a steroid receptor-binding protein, SRB-RGS. *Kawasaki Medical Journal* 37(1)：43-56, 2011.

西村理恵子、青儀健二郎：乳癌細胞診検体を用いたレセプター判定の必要性：アンケート結果から。乳癌の臨床 26(1)：121-30, 2011.

西村理恵子、青儀健二郎、他：セルブロックを用いた乳癌HER2判定の可能性。乳癌の臨床 (in press)

増田しのぶ、熊木伸枝、津田均：診断病理の精度管理・HER2検査の精度管理。病理と臨床 29：353-9, 2011.

山本裕、紅林淳一、他：乳癌におけるKi-67の生物学的検討。内分泌外科 28(3)：175-9, 2011.

紅林淳一、他：1 cm以下のHER2陽性乳癌の術後化学療法にトラスツズマブを投与すべきか？「不要である」とする立場から。Cancer Board 乳癌、2012 (in press)

2012年

Honma N, Saji S, et al. Clinical importance of androgen receptor in breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen monotherapy. Breast Cancer. 2012 Feb 4. [Epub ahead of print]

Takada M, Saji S, Aogi K, et al. Relationship between body mass index and preoperative treatment response to aromatase inhibitor exemestane in postmenopausal patients with primary breast cancer. The Breast 21:40-45, 2012.

Hashimoto K, Shimizu C, Tsuda H, Saji S, Osaki A, Shigekawa T, Aogi K. Immunohistochemical Detection of Breast Cancer Stem Cells in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer and Their Role in Response to Endocrine Therapy and Clinical Outcome. Oncology, 82(3):168-174, 2012.

Shimo T, Kurebayashi J, et al. Anti-tumor and anti-cancer stem cell activity of a poly ADP-ribose polymerase inhibitor olaparib in breast cancer cells. Breast Cancer 2012 (in Press)

Kurebayashi J, Kanomata N, Aogi K, Shimizu C, et al. Marked lymphovascular invasion, progesterone receptor negativity and high Ki67 labeling index predict a poor outcome in breast cancer patients treated with endocrine therapy alone. Breast Cancer 2012 (in Press)

(学会発表)

2010年

青儀健二郎、西村理恵子、他：液状細胞診システムのホルモン感受性評価における有用性の検討。第110回日本外科学会定期学術集会、名古屋、2010年4月10日

青儀健二郎、西村理恵子、他：液状細胞診システムによるホルモン受容体ならびにHER2受容体評価の検討。第48回日本癌治療学会学術集会、京都、2010年10月29日

Saji S, et al. Toward the personalized treatment with endocrine therapy for breast cancer. 第69回日本癌学会学術総会 Symposia on Specific Tumors6、大阪、2010年9月24日

紅林淳一、他：術後補助化学療法を受けた乳癌患者におけるC2P検査の予後予測因子としての有用性。第48回日本癌治療学会学術集会 シンポジウム21、京都、2010年10月29日

2011年

Aogi K, et al. Clinical usefulness of liquid-based cytology in hormone receptor analysis for fine needle aspiration specimens of breast cancer patients. 12th International Conference on Primary Breast Cancer, St.Gallen, March 17 th, 2011.

Saji S, et al. Explore the factors predicting response of endocrine therapy for breast cancer (Invited Speaker). The Capital International Cancer Conference (CICC) 2011, Beijing China, 2011.Sep 23th (22-24), 2011.

佐治重衡：ホルモン療法が効かないとは？ 耐性克服へのアプローチ (Novartis, ランチョンセミナー) 第49回日本癌治療学会学術集会、名古屋、2011年10月27日

佐治重衡：On-going promising view of anti-HER2 therapy in breast cancer (シンポジウム) 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会、横浜、2011年7月21日

清水千佳子、津田均、大崎昭彦、重川崇、青儀健二郎、他：IV期乳癌における内分泌療法(ET)効果予測因子の検討：ホルモン抵抗性の克服に向けて。第19回日本乳癌学会総会、仙台、2011年9月2日

熊木伸枝、増田しのぶ、西村理恵子、鹿股直樹、桜井孝規、青儀健二郎、津田均：乳癌組織のホルモン受容体発現についての自動画像解析装置を用いた多施設協同研究。第100回日本病理学会学術総会、横浜、2011年4月28-30日

紅林淳一：Intrinsic subtypeの開発と生物学的意義。第9回日本臨床腫瘍学会学術集会、ワークショップ1「Intrinsic subtypeに基づいた転移・再発乳癌の治療戦略」、横浜、2011年7月21日

紅林淳一、鹿股直樹、他：乳癌の克服を目指した薬物療法：乳癌幹細胞を指標とした基礎研究。第19回日本乳癌学会学術総会プレジデンシャルシンポジウム1、仙台、2011年9月2日

紅林淳一：免疫組織化学的サブタイプ分類を用いた治療選択。第19回日本乳癌学会学術総会サテライトシンポジウム14、仙台、2011年9月3日

紅林淳一：乳癌の薬物療法：サブタイプ分類に基づいた治療戦略。第8回日本乳癌学会中国四国地方会特別講演1、高松、2011年9月10日

紅林淳一：St. Gallen 2011 サブタイプ別の治療戦略。第50回日本臨床細胞学会秋季大会ランチョンセミナー13、東京、2011年10月23日

(書籍)

2009年

熊木伸枝、梅村しのぶ：HER2の検索法と陽性の基準。「みんなに役立つ乳癌の基礎と臨床」、pp. 370-6、戸井雅和編、医薬ジャーナル社、東京、2009.

紅林淳一：第3章テーラーメイド治療の実践：サブタイプ別にみた治療体系。「乳癌テーラーメイド治療の理論と実践」、pp. 93-100、稲治英生監修、金原出版社、東京、2009.

2011年

紅林淳一：臨床医が感じるコンパニオン診断薬の有用性の手ごたえと治療成績—乳がん治療での効果予測因子の検査を例として—。「個別化医療の市場・開発展望2011」、pp. 65-74、技術情報協会、東京、2011.

紅林淳一：新薬情報、「これからの乳癌診療2011-2012」、pp. 120-126、金原出版株式会社、東京、2011.