

乳癌研究に関するホームページ上の情報公開文書

研究課題：「アポクリン型 HER2 陽性乳癌の臨床病理学的ならびに治療戦略上の意義」

研究責任者：堤 寛（つつみゆたか）

（つつみ病理診断科クリニック院長、四日市看護医療大学臨床検査学科特任教授）

共同研究者：

小菅優子（四日市看護医療大学看護医療学部臨床検査学科准教授）

澤田浩秀（四日市看護医療大学看護医療学部臨床検査学科講師）

研究協力者：

久保内光一（菊名記念病院乳腺外科、横浜市港北区）

研究の目的： human epidermal growth factor receptor-2 (HER2)陽性乳癌は全乳癌の 15～20%を占め、乳癌細胞表面に過剰発現する HER2 分子（がん遺伝子産物）を標的とした分子標的治療が治療上有効です。本研究では、HER2 陽性乳癌を、エストロゲン受容体 (ER) 陽性の luminal type、ER 陰性、アンドロゲン受容体 (AR) 陽性の apocrine type、ER/AR 陰性の pure type に分けて、病理学的特徴と治療反応性を検討します。これまで、apocrine type と pure type を分けて検討した研究は見当たりません。これまで注目されてこなかったアポクリン型 HER2 陽性乳癌の臨床的な特徴づけを行います。なお、本研究は 2022～2024 年度の科学研究費、基盤研究 C に応募中です。

乳癌におけるアポクリン分化について：乳腺の「アポクリン癌」は、好酸性・顆粒状で豊富な細胞質を有する浸潤性乳管癌の一つで、エストロゲン受容体 (ER)・プロゲステロン受容体 (PgR) 陰性とアンドロゲン受容体 (AR) 陽性で特徴づけられます。アポクリン型乳癌の半数は HER2 陽性となります。そして、ホルモン受容体 (ER/PgR/AR) 陽性例では、核内転写因子である forkhead-box protein A1 (FOXA1)が発現します。本研究では、針生検や手術で病理診断に提出された乳癌症例のホルマリン固定パラフィン切片を利用して、アポクリン分化を示す乳癌（アポクリン型乳癌）を免疫組織化学的に特徴づけます。本研究では、そのうちの HER2 陽性アポクリン型乳癌に注目して、病理学的特徴、治療反応性、生命予後などについて、詳細に検討します。

これまでの解析結果：通常型浸潤性乳管癌（特殊型を除く）の HER2 陽性症例 303 例（免疫染色 3+および免疫染色 2+で FISH 陽性例）の結果を示します。pure-type (ER/PgR/AR 陰性) が 64 例、apocrine-type (ER/PgR 陰性、AR 陽性) が 114 例、luminal-type (ER 陽性) が 125 例でした。アポクリン型は全体の 38%を占めました。pure-type では、FOXA1 陽性例が 46 例(72%)、FOXA1 陰性例が 18 例(28%)であり、FOXA1 発現症例の多い点特徴的でした。Epidermal growth factor receptor (EGFR=HER1)の陽性率（陽性：2+/3+、陰性：1+/-）は、pure type で 12/53 (23%)、apocrine-type で 38/96 (40%)、luminal-type

で 3/86 (3%)と明らかな差がありました。抗 HER2 経口薬のラパチニブとネラチニブは、HER1 と HER2 をともに抑制します。HER2 と EGFR を同時発現している腫瘍はこれら薬剤に効きやすい可能性があります。一方、92 例の HER2 陽性非浸潤癌 (DCIS) の解析では、pure-type 8 例、apocrine-type 62 例、luminal-type 22 例であり、apocrine-type が全体の 67%を占めました。

研究対象： 2015 年以降によこはま乳腺・胃腸クリニックで採取された病理診断用検体（多くは針生検）を主な検討対象とします。生検後に、川崎市立井田病院、済生会横浜市東部病院で手術切除された検体も検索対象とします（術前化学療法の効果を判定します）。2021 年 9 月以降は、横浜市港北区にある菊名記念病院乳腺外科で採取された検体も対象とします。免疫染色は、2021 年 8 月までは外注でしたが、9 月以降はつつみ病理診断科クリニックに併設した検査室（ラボ pathos）で実施します。免疫染色は、研究責任者が教授を兼任する四日市看護医療大学臨床検査学科において、小菅優子准教授、澤田浩秀講師が実施する場合があります。

研究内容： 堤寛が免疫染色結果を判定します。免疫染色は、加熱処理による抗原性賦活化処理を利用した酵素抗体法（アミノ酸ポリマー法）が用いられ、陽性部位が褐色に染色されます。標的とする抗原は、ER、PgR、AR、HER2 に加えて、FOXA1、p53、Ki-67 (MIB-1)、EGFR、cytokeratin 5/6 (CK5/6)、CK14、GCDFP15 (gross cystic disease fluid protein-15) とします。必要に応じて、E-cadherin、synaptophysin、chromogranin A、CD56 (neuronal cell adhesion molecule)の免疫染色も加えます。治療と治療反応性の判定は、乳腺外科医である久保内光一（よこはま乳腺・胃腸クリニック院長、2021 年 9 月以降は菊名記念病院乳腺外科）が行います。

個人情報の保護方法、試料等の保存と廃棄： 本研究の病理学的判断では、標本番号と年齢以外の情報は使われません。つまり、個人情報は「連結可能匿名化」されます。氏名を含むその他の個人情報は、久保内光一が、医療実践における守秘義務のもと、厳重に管理します。研究責任者である堤寛自身が最終的にすべての研究責任を負うため、個人情報管理者は設定しません。

本研究の対象である生検・手術材料は、例外なく乳腺病変の病理診断の目的で採取され、結果は担当医（久保内光一）によって患者さんに十分に説明されるとともに、乳癌治療に活かされます。いいかえれば、保険診療が適応される ER、PgR、HER2 のみならず、研究的なマーカー（AR、FOXA1、p53、Ki-67、EGFR、CK5/6、CK14、GCDFP15）の検索を含めた免疫染色による検討を行った内容は、すべて堤の印字・サインと専門医番号#885 の記載された病理診断報告書および追加報告書に記述されます。病理診断に関する説明と同意は、原則として口頭で行われ、書面は残りません。

本研究の実施に際して、試料の利用目的を含む情報をつつみ病理診断科クリニックのホームページに公開します。心当たりのある患者さんが試料の利用を拒否したい場合は、下記

までご連絡ください。すみやかに研究対象から除外します（この場合は、個人を特定するため、検体番号から連結可能情報を引き出すこととなります）。学会や論文への発表に際しては、患者さんの個人情報を守られ、匿名性は確保されます。顕微鏡標本はつつみ病理診断科クリニックにおいて厳重に管理・保存されます。研究終了後も、免疫染色標本は乳癌、とくに HER2 陽性アポクリン型乳癌の特徴を記録する重要な資料として、半永久的に保存されます。

研究資金、謝金、研究に関わる利益相反等：本研究に必要な経費は、保険診療分を除いて、研究実施側が負担しますので、患者さんに余分な費用負担はありません。研究はすべて堤寛が責任をもつため、利益相反に関する問題、交通費や謝礼金などの支給は発生しません。

医学的見地からみた本研究の客観的意義：①アポクリン型 HER2 陽性乳癌の特性を明確にして、この乳癌亜型の診断・治療に貢献します。②研究成果を英文誌に投稿して、客観的評価を問う予定です。

【問い合わせ先】

堤 寛 (つつみ ゆたか)

つつみ病理診断科クリニック院長

電話：0587-96-7088、FAX: 0587-96-7098

四日市看護医療大学臨床検査学科特任教授

電話：059-340-0700（代表）、FAX：059-340-1908

E-mail: pathos223@kind.ocn.ne.jp