

200823006B

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究（H18-3次がん一般-007）

バイオマーカーを導入した原発性乳癌の集学的治療

アルゴリズムの構築と意思決定過程の定式化に関する研究

平成18年度～20年度 総合研究報告書

研究代表者 戸井 雅和

平成21（2009）年4月

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業（H18-3次がん一般-007）

バイオマーカーを導入した原発性乳癌の集学的治療  
アルゴリズムの構築と意思決定過程の定式化に関する研究

平成18年度～平成20年度 総合研究報告書

研究代表者 戸井雅和

平成21年（2009）年4月

## 目 次

I 総括研究報告		
バイオマーカーを導入した原発性乳癌の集学的治療アルゴリズムの構築と意思決定過程の定式化に関する研究	-----	1
戸井 雅和		
II 分担研究報告		
・ 原発性乳癌の術前後薬物療法の効果予測に関するバイオマーカーの探索		
・ 原発性乳癌の集学的治療アルゴリズムの構築と意思決定過程の定式化における患者情報のデータベース化とその収集に関する研究	-----	11
稲本 俊		
ホルモン陽性Stage II, IIIA, 閉経後乳癌に対するエキセメスタン24週間術前治療の有用性の検討に関する研究	-----	19
古田 榮敬		
原発性乳癌の集学的治療における意思決定過程の定式化	-----	21
富田 勝・内藤 泰宏		
原発性乳癌の治療に関連するバイオマーカーの探索	-----	26
黒井 克昌		
・ 非浸潤性乳管癌における性ステロイドホルモン局所濃度および合成/代謝酵素の発現に関する研究		
・ Angiogenesis に対する negative feedback regulator である vasohibin-1の乳癌疾患における発現の研究.	-----	35
笹野 公伸		
ホルモン療法の個別化のためのバイオマーカー探索	-----	56
林 慎一		
リン酸化プロテオミクスによる乳癌の細胞内シグナル伝達ネットワークに関する研究	-----	70
石濱 泰		
バイオマーカーを導入した原発性乳癌治療の経済性に関する研究	-----	83
近藤 正英		
乳癌腋窩治療に関するコンセンサス形成に関する研究	-----	87
増田 慎三		
III 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	98
IV 研究成果の刊行物・別刷	-----	巻末

厚生労働科学研究費補助金 (第3次対がん総合戦略研究事業)  
総括研究報告書

バイオマーカーを導入した原発性乳癌の集学的治療アルゴリズムの  
構築と意思決定過程の定式化に関する研究

主任研究者 戸井雅和 京都大学医学部附属病院乳腺外科教授

研究要旨

原発性乳癌の治療は、手術、薬物療法、放射線療法を組み合わせた集学的治療の考え方に基づいて行われている。治療間の相補性を高めることで治療成績は着実に向上している。さらなる改善を図り、同時に診療の効率性を高めるために、複雑な意思決定過程を定式化、新しいバイオマーカーの探索、新規の診療法の医療経済的効率性に関する研究を行った。意思決定過程の定式化については、術前治療の意思決定過程を再現する数理モデルを開発、影響因子を定量的に解析することが可能になった。さらに、治療方針決定に関わる腋窩リンパ節転移の有無、術前化学療法の効果予測などについても予測モデルを開発し、高い予測精度と汎化能力を示した。バイオマーカーに関しては、ホルモン療法の効果予測に関するバイオマーカー、抗 HER2 療法の効果予測に関するバイオマーカーの基礎的・臨床的検討、さらに非浸潤癌の増殖進展あるいは腫瘍浸潤・血管新生に関するバイオマーカーの探索的研究を行い、いくつかのマーカーにおいては臨床的有用性が示唆された。医療経済効率性の検討においては、21 遺伝子シグナチャー、G-CSF 予防的投与による化学療法レジメンの高度化、乳癌高リスク者に対するホルモン療法による化学予防の経済効率性に関する検討を行った。これらの成果を踏まえた、より緻密で最適化された個別化医療を可能とする集学的診療アルゴリズムの構築を進めた。

研究分担者

・富田 勝  
慶応義塾大学環境情報学部 教授  
・内藤 泰宏  
慶応義塾大学環境情報学部 准教授  
・近藤 正英  
国立大学法人筑波大学大学院人間総合科学  
研究科保健医療政策学分野 講師  
・古田 榮敬  
(財)がん集学的治療研究財団 事務局長

・稲本 俊  
(財)田附興風会医学研究所北野病院  
乳腺外科部長  
・笹野 公伸  
東北大学大学院医学系研究科・医科学専攻  
病理病態学講座・病理診断学分野  
教授  
・林 慎一  
東北大学大学院医学系研究科・保健学専攻  
基礎検査医科学講座・分子機能解析  
学分野 教授

・黒井 克昌  
 がん・感染症センター都立駒込病院  
 外科部長

・石濱 泰  
 慶應義塾大学大学院・メディア研究科先端科学研究所 特別研究准教授

・増田 慎三  
 独立行政法人 国立病院機構  
 大阪医療センター 外科

・本文末に研究協力者を記す

#### A. 研究目的

わが国における乳癌罹患患者数をみると、1970年代の年間約10,000人から現在では年間30,000人を超え、急速に増加している。さらに2015年には48,000人への増加が見込まれている。

一方、診断技術・治療技術の進歩にみられる高度先進医療により、乳癌の治療成績は飛躍的に向上した。特に最近、治療の標準化が進み、局所療法に全身療法を集学的に組み合わせることで、術後再発のリスクを10年前の半分以下に押さえることが可能となった。しかしながら治療の標準化は、過剰治療につながる可能性を持ち、不要な副作用によるクオリティオブライフ(QOL)の低下をまねき、また医療の非効率化にもつながる。さらに、高度先進医療は不可避免的に医療費の増大をもたらす。従って、わが国は医療の高度先進化に伴うコスト増と、乳癌罹患患者数の増加に伴うコスト増の二重の医療費増大圧力を受けることになる。

さらに、医学の進歩は新たに有効な診断・治療法の開発を促進し、それらの新規診療法を既存の診療法の中にどのように

組み込んでいくべきかという課題にも直面している。

このような状況の中で、医療の高度先進性を維持し、患者の予後、生活の質を高め、同時に経済効率を追求するためには、一般的な標準治療を広く提供する仕組みから、個々の症例ごとに必要な治療法を必要な量だけ提供する仕組みにパラダイムシフトする必要がある。ここに、乳癌治療における個別化医療のためのアルゴリズムの必要性が浮上する。すなわち、個々の症例ごとに腫瘍の特性、個体の特性を把握し、それらの特性をバイオマーカー等のマーカーを用いて定量化し、それに対して必要十分な治療法と最適な治療の量を決定するための診療アルゴリズムを構築することが必要となるのである。

最近の研究の進歩により、原発性乳癌では、予後、治療効果などに関する病態がある程度シミュレーションする事が可能となってきた。さらに、新しいバイオマーカーをアルゴリズムの中に組み込むことにより、個別化治療に関するプログラムを内包した治療アルゴリズム構築への現実性が図られる。そこで、個別化医療による治療の最適化と、医療経済効率の向上を目的として、本研究を企画・立案した。

#### B. 研究方法

ホルモン療法・化学療法・分子標的治療の効果予測に関するバイオマーカーの探索的研究を行った。ホルモン療法については、ヒト乳癌培養細胞株より得られたエストロゲン応答性遺伝子群を用いての臨床的研究、術前ホルモン療法施行例の血液材料を用いたホルモン療法応答性に関する

プロテオミクス研究、定量的リン酸化プロテオミクスによる細胞内シグナル伝達ネットワークに関する研究を行った。

化学療法の効果予測に関して、21 遺伝子シグナチャーに関する検討、化学療法の効果予測におけるホルモン受容体、HER2、topoisomerase-II  $\alpha$  の有用性に関する検証的研究を行った。

抗 HER2 療法に関しては、リン酸化プロテオミクスにより細胞内シグナルネットワークへの作用を評価する研究を行った。さらに、非浸潤性乳癌の検出を目的とした血清バイオマーカーに関する探索的研究、非浸潤性乳癌のホルモン依存性に関するバイオマーカーの研究、腫瘍浸潤・血管新生の検出を目的とした血管新生の negative feedback regulator である vasohibin-1 の臨床病理学的意義に関する探索的研究も行った。

また、原発性乳癌に関する実際の診療データベースを基に、乳癌診療の意思決定の過程を数理モデルを用いて定式化し、従来の統計解析では明確に捉えることができない変数の依存関係を明示化するなど、詳細な関係の可視化を行った。さらに、侵襲性が高い診断や治療効果の予測を、実際の診断や治療を行う前までに入手可能な情報から予測する数理モデルを開発・評価した。

医療経済効率性の検討においては、21 遺伝子シグナチャー、HER2 に基づいた trastuzumab の術後補助療法としての使用、G-CSF 予防的投与による化学療法レジメンの高度化、乳癌高リスク者に対するホルモン療法による化学予防の経済効率性に関する検討を行った。

## C. 研究結果

### 1. ホルモン療法・化学療法・分子標的治療の効果予測に関連するバイオマーカーの研究

ホルモン療法の効果予測に関して、乳癌培養細胞株を用いてエストロゲン応答遺伝子を抽出し、臨床検体にてホルモン療法の反応性予測や乳癌の予後予測に有用な遺伝子を絞り込んだ。そのうちの代表例として HDAC6, IGFBP4, EGR3 などの遺伝子に関する臨床検体での解析を行い、乳癌の予後、特に Tamoxifen 治療群の予後と相関することを示した。さらに、これら候補遺伝子を搭載した 3 次元型マイクロアレイ解析用チップを作成し、臨床検体で有用性を検討した。同時に、臨床への導入が容易なパラフィン包埋標本を対象に、候補遺伝子の発現を定量的 RT-PCR 法で解析する方法を確立。また、ERE-GFP レポーター遺伝子を用いて臨床検体の ER 活性を解析する手法の開発研究も行った。

術前ホルモン療法施行前中後に採取された乳癌患者血液材料を用いたプロテオミクス研究においては、ホルモン療法効果予測・効果モニタリングに関する候補蛋白の抽出を行った。その結果、バイオマーカーとして、13 の候補蛋白が選択され、現在抗体を使用した同定作業を進めている。

細胞内シグナル伝達ネットワークに関する研究においては、酸化金属を用いたリン酸化ペプチドの特異的濃縮法 (HAMMOC 法) とナノ LC-MS 法を組み合わせたリン酸化プロテオミクスプラットフォームを確立した。さらに、定量的リ

ン酸化プロテオミクスを行うために安定同位体標識する従来の SILAC 法を改良し、非透析血清中での培養を可能にした二重標識 SILAC 法を開発。より本来の細胞の状態に近い通常血清を用いた条件での評価が可能となり、これを乳癌のシグナル伝達ネットワークダイナミクスへ応用した。その結果、820 種のリン酸化タンパク質および 1674 種のリン酸化サイトのダイナミクスを測定することが可能であった。さらに、estradiol 依存性経路と EGFR シグナル経路、インスリン様受容体 I シグナル経路との既知のクロストークのみならず、新たに Wnt/ $\beta$ -catenin signaling や progesterone 受容体 signaling とのクロストークも確認された。また、lapatinib 等、分子標的治療薬のシグナルネットワークへの作用を評価することも可能であった。

化学療法の効果予測に関して、アンストラサイクリンとタキサンを用いた術前化学療法施行前後の腫瘍組織材料を用いてのバイオマーカー研究では、エストロゲン受容体と HER2 により、約 10%から 60%の範囲での病理学的抗腫瘍効果に関する予測が可能であることを明らかにした。多施設共同臨床試験症例を対象にした再現性のある結果である。また同時に、topoisomerase- II  $\alpha$  に関する検討を行った。

初期乳癌の進展、特に性ホルモン依存性増殖に関連するバイオマーカーの検討を非浸潤性乳癌組織材料を用いて行った。その結果、組織内 estradiol, 5  $\alpha$ -dihydrotestosterone(DHT), ならびに 5  $\alpha$ -reductase type 1(5  $\alpha$  Red1)発現の乳癌腫瘍浸潤、腫瘍増殖における重要性が見出され、新たなバイオマーカーとなる可能性が示

唆された。また、5  $\alpha$  Red1 発現の予後因子としての可能性も見出された。

非浸潤性乳癌のバイオマーカーとして臨床応用可能な血清蛋白質を探索する研究においては、非浸潤癌と診断された患者の血液材料を用いてプロテオミクス研究を行った。その結果、バイオマーカーの候補蛋白として、7つの蛋白が選択され、現在抗体を使用した同定作業を進めている。

また、血管新生・腫瘍進展のマーカーとしての vasohibin-1 の意義に関する研究においては、手術検体を用いて vasohibin-1 の発現状況を解析した。その結果、vasohibin-1 発現の乳癌腫瘍浸潤や急性炎症との関連が見いだされ、vasohibin-1 が血管新生の指標となりうること、さらに予後予測因子としての可能性も示唆された。

## 2. 機械学習を用いた意思決定の定式化に関する研究

まずは、原発性乳癌の術前療法に焦点を絞り、侵襲性の高い診断結果の予測、治療効果の予測、治療方針選択の予測について数理モデルの開発を行った。高い予測精度と汎用性を併せ持つように、SVM-FS(サポートベクターマシーン)による変数選択の後に決定木(ADTree)により予測モデルを構築する方法を開発した。診断結果の予測として、腋窩リンパ節転移、およびリンパ管・静脈侵襲の予測モデルを、治療効果予測として術前化学療法の効果予測を開発し、高い予測精度と汎化能力を示し、治療方針選択に有益な情報を提供するツールとしての可能性が示唆された。また、治療方針選択の予測として、手術療法・術前化

学療法の意思決定を再現するモデルを開発し、高い予測精度を示した。現在、より多くの症例での評価試験を進めており、今後は前向き試験での検討も予定している。また、アルゴリズムの効率的な更新や予測精度のさらなる向上を目指した、大規模データベースの構築とシステム化、およびユーザーフレンドリーなインターフェイスの開発にも着手する。

### 3. 医療経済学的検討

医療経済効率性の検討においては、21 遺伝子シグナチャー、HER2 に基づいた trastuzumab の術後補助療法としての使用、G-CSF 予防的投与による化学療法レジメンの高度化、ホルモン療法による化学予防の経済効率性に関する検討を行った。

21 遺伝子シグナチャーは高価であるが、臨床への導入は費用対効果に優れることが明らかとなった。またこの導入は、保険適応が認められた術後補助療法としての trastuzumab 療法よりも経済性に優れることが示唆された。術後補助療法において、予防的 G-CSF を使いつつ、いわゆる第三代化学療法レジメンを施行することは、費用対効果に優れ、G-CSF の使い方を工夫すれば、費用節約および医療財政支出節減的になる可能性があることが示された。前癌病変である異型過形成 (ADH) および非浸潤性小葉癌 (LCIS) 既往者にホルモン療法剤内服療法を推奨することは医療財政支出として社会的に受け入れられうると示唆された。これらの結果は、より効率的な治療戦略の構築に貢献し得ると考えられる。

### D. 考察

個別に研究事項については後述の各分担研究報告に記すが、新しいバイオマーカー探索については、臨床応用可能な新規バイオマーカーが複数開発された。臨床導入が可能なところまで進んできた。遺伝子シグナチャー、分子病理学的マーカー等だが、海外の状況もふまえ、患者予後の改善、患者 QOL の改善、先進医療の遂行、個別化医療の推進、医療経済効率性の改善いずれをみても、本格的臨床応用を熟考すべきである。高水準の医療の均てん化にも大きく寄与する。本研究では経済効率面での解析も同時に行ったので、経済的インパクト、単に効率性の向上だけでなく、パジェットインパクト、医療費の抑制にも寄与する。バイオマーカーを導入した診療アルゴリズムも開発し、既に国内外で発表したが、高い評価をえている。先端的施設では実地の臨床にも導入されている。

新規探索中のバイオマーカーについては、血清マーカーを臨床試験の生物試料から探索し、マーカー候補の絞り込みを終了、蛋白分子の同定に至っている。既存のマーカーとは異なる新規マーカーの可能性が高く、斬新なマーカーになる可能性がある。リン酸化プロテオミクス解析も進展して、HER2 経路抑制、エストロゲン経路抑制時のシグナル伝達におけるリン酸化蛋白の挙動が明らかにされた。今後、臨床材料を用いた検討をすすめることで、新たな治療法の開発や効果モニタリング、効果予測に有用なバイオマーカーの開発につながるであろう。

意思決定過程の定式化は、腋窩リンパ節の転移予測モデル作成を行い、実地の臨床に

応用すべくユーザーフレンドリーの診療支援ソフト、インターフェイス、の開発も行った。国際的にみても画期的なシステムになりうると考えている。転移予測モデルに加え、術前薬物療法の効果予測システムのモデル作成を行い、現在、検証試験を行っている。

#### E. 結論

個別の研究事項については、後述の各分担研究報告に記すが、原発性乳癌の診療に関して、1)新規バイオマーカーを開発した。2)新しい診療アルゴリズムを構築、発表した。3)新規バイオマーカーの導入、新規予防法、治療法の導入に関する医療経済学的解析を行い有用性の高い成果をえた。4)診療意思決定過程の定式化を行い、腋窩リンパ節転移予測ならびに術前薬物療法効果予測に関してモデルを作成した。5)わが国における原発性乳癌の診療実態を調査し、新規バイオマーカーの導入、新規診療アルゴリズムの導入、診療支援システムの導入のインパクトを推測した。

#### F. 健康危険情報

報告すべき危険情報は特になし。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

- 1.Kondo M, Toi M, Cost-effective treatment options in first-line therapy for advanced breast cancer in Japan. *Expert Rev Anticancer Ther* 6:197-204.2006.
- 2.近藤正英、トラスツズマブの経済評価—薬剤経済学入門— がん分子標的治療 5(1)70-6:2007

3. Toi M. Long-term outcomes of aromatase inhibition for breast cancer. *Lancet Oncol.* 2008 Jan;9(1):8-10.
4. Toi M, Nakamura S, Kuroi K, Iwata H, Ohno S, Masuda N, Kusama M, Yamazaki K, Hisamatsu K, Sato Y, Kashiwaba M, Kaise H, Kurosumi M, Tsuda H, Akiyama F, Ohashi Y, Takatsuka Y; for Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG). Phase II study of preoperative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival. *Breast Cancer Res Treat.* 110(3) 531-539, 2007
5. Suzuki E, Toi M. Improving the efficacy of trastuzumab in breast cancer. *Cancer Sci.* 2007 Jun;98(6):767-71. Epub 2007 Apr 12.
6. Olofsson MH, Ueno T, Pan Y, Xu R, Cai F, van der Kuip H, Muerdter TE, Sonnenberg M, Aulitzky WE, Schwarz S, Andersson E, Shoshan MC, Havelka AM, Toi M, Linder S. Cytokeratin-18 is a useful serum biomarker for early determination of response of breast carcinomas to chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2007 Jun 1;13(11):3198-206.
7. Suzuki E, Niwa R, Saji S, Muta M, Hirose M, Iida S, Shiotsu Y, Satoh M, Shitara K, Kondo M, Toi M. A nonfucosylated anti-HER2 antibody augments antibody-dependent cellular cytotoxicity in breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2007 Mar 15;13(6):1875-82.
8. 戸井雅和、がん分子標的治療の最先端、医学のあゆみ (土曜特集) V224(1)2007.
9. 戸井雅和、バイオマーカー研究の現状と展開、がん分子標的治療 V5(4)2007.

10. 戸井雅和, HER family をターゲットとした分子標的治療, がん分子標的治療 V5(1)2007.
11. 戸井雅和, 乳癌のホルモン療法—最新動向, 医学のあゆみ V221(2)133, 2007
12. 上野貴之, 戸井雅和: 分子プロファイリングに関する進歩, 「Breast and Endocrine Tumor」乳癌(原発性乳癌)癌と化学療法 34(13)2218-2223, Dec 2007.
13. 上野貴之, 戸井雅和: バイオマーカーと乳癌治療, 細胞工学 26(9): 1026-1030, 2007.
14. 加藤大典, 戸井雅和: 2007年の乳癌術後補助化学療法, (がん診療の最前線) 最新医学 62:1282-1292, 2007.
15. Noguchi S, Toi M. Molecular target therapy: basics and clinical application. *Breast Cancer*.15(1)47-48,2008
16. Chow LW, Yip AY, Loo WT, Toi M. Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast cancer.20,443-447,2008.
17. Chow LW, Yip AY, Loo WT, Toi M. Evaluation of neoadjuvant inhibition of aromatase activity and signal transduction in breast cancer. *Cancer Lett*.262(2)232-238,2008.
18. Ueno T, Elmberger G, Weaver TE, Toi M, Linder S. The aspartic protease napsin A suppresses tumor growth independent of its catalytic activity. *Lab Invest*.88(3)256-263,2008.
19. Ishiguro H, Kitano T, Yoshibayashi H, Toi M, Ueno T, Yasuda H, Yanagihara K, Garbo C.L, Fukushima M. Prolonged neutropenia after dose-dense chemotherapy with pegfilgrastim. *Annals of Oncology*.2008.19(5)1019-1020 2008
20. 戸井雅和, 佐谷秀行, 笹野公伸. 細胞死. がん分子標的治療. 6(3)6-14, 2008
21. 西尾和人, 戸井雅和, 塩津行正, 鶴尾隆が がんバイオマーカー 研究の現状と展望 *ヒューマンサイエンス* 19(2)4-11, 2008
22. 戸井雅和, 岩田広治, 近藤正英, トラスツブマブの臨床的評価と医療経済評価, *日経メディカル spring* 26-31, 2008.
23. 山城大泰 戸井雅和, 特集 80才以上高齢者のがん治療を考える: 乳癌 外科治療 99(2)144-149, 2008
24. 山城大泰 戸井雅和, 特集 遺伝子多型がん薬物療法薬 Trastuzumab と Fcγ 癌と化学療法 35(7)1097-1100, 2008
25. 戸井雅和, 芳林浩史, 河口浩介, 多久和晴子, 山崎万梨子, 上野貴之, 杉江知治 センチネルリンパ節, *Cancer Board 乳癌, State of the ART* 12-18 2008
26. 戸井雅和, 乳がん治療における新しい標的療法の可能性 *日本薬理学雑誌* 132 (3)177-179 2008
27. 高田正泰, 石黒洋, 戸井雅和 化学療法, 乳癌レビュー2009, 139-151, 2009
28. 高田正泰, 戸井雅和 ホルモン療法, 乳癌レビュー2009 *メディカルレビュー* レビュー2009, 123-138, 2009
29. 河口浩介, 山城大泰, 戸井雅和 分子標的治療薬への期待 特集: 乳癌診療の最新情報 *PharmaMedeica* 27(2)47-52 2009

## 学会発表

1. Toi M, Iwata H, Fujiwara Y, Wakamatsu T, Kanazaki M, Katsura K, Koehler M, Ellis C, Gagnon R, Allen K, Martin A-M, Sasaki Y, Takashima S, FGF 100642 Study Group. Biomarker Analyses in Japanese Refractory Advanced Breast Cancer Patients Treated With Lapatinib Monotherapy. 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. 15 Dec 2007. San Antonio.

2. Toi M, Multicenter Clinical Trials in Japan. Global Breast Cancer Conference 2007. Oct 2007. Seoul.

3. Toi M, Breast Cancer in Japan. 10th Nottingham International Breast Cancer Conference. 18 Sep 2007. UK.

4. Toi M, Translational research engaged in clinical trial. The 6th Biennial Meeting of the Asian Breast Cancer Society. 21 Sep 2007. HongKong.

5. Toi M, Targeted therapy of Breast Cancer with Biomarker - HER2/neu as an example. The Breast Cancer Society of Taiwan. 2-3 Aug 2007. Taiwan.

6. Toi M, Differential survival following trastuzumab treatment based on quantitative HER2 expression and HER2:HER2 dimerization in a clinic-based cohort of patients with metastatic breast cancer. 43th American Society of Clinical Oncology. June 1-5 2007. Chicago.

7. Toi M, Diagnosis and prevention of breast cancer by nipple aspiration fluid. The Lancet Asia Medical Forum

2007. 22 Apr 2007. Singapore.

8. 戸井雅和、原発性乳がんの治療・ガイドライン：臨床にどのようにいかすか、第15回日本外科学会生涯教育セミナー、2007年5月12日、神戸

9. 戸井雅和、癌分子標的治療：治療適正化と新たな治療標的、がん分子標的治療研究会、2007年6月26日-27日、東京

10. 戸井雅和、Oncotype DX：臨床成績と日本人乳癌でのトライアル、第15回日本乳癌学会学術総会、2007、横浜

11. 芳林浩史、石黒洋、吉川清次、山城大泰、竹内恵、加藤大典、外来化学療法としてのDose intensityを保持したFEC100療法の忍容性の検討、15回日本乳癌学会学術総会、2007年6月29日、横浜

12. 戸井雅和、Her family targeting treatments in breast cancer、第66回日本癌学会学術総会、2007年10月3日、横浜

13. 本多通孝、佐治重衡、北川大、鈴木栄治、堀口和美、有賀智之、関根進、堀口慎一郎、船田信顕、戸井雅和、黒井克昌、乳癌術前化学療法におけるpCRとレスプター一発現の比較、第45回日本癌治療学会総会、2007年10月24日、京都

14. 戸井雅和、がん治療update：乳癌、第4回日本癌治療学会総会、2007年10月24日、京都

15. 戸井雅和、フェノタイプ解析に基づいたがんの個別化医療、第23回Japan Immunology Seminar、2007年11月17日、東京

16. 堀口慎一郎、林幸子、比島恒和、根本哲生、伊東千城、市丸夏子、外岡暁子、堀口和美、佐治重衡、戸井雅和、船田信顕、

乳癌の術前化学療法における治療効果予測因子としてのHER2/TOPO II  $\alpha$ 解析の意義、第53回日本病理学会総会、第53回日本病医学会総会、2007年12月6日、東京

17. Toi M, Rationale for salvage therapy with high-dose selective estrogen receptor modulator after treatment failure of aromatase inhibitors in breast cancer. American Society of Clinical Oncology 2008.

18. Yagata H, Nakamura S, Ohno S, Yamaguchi H, Iwata H, Tsunoda N, Ito Y, Tokudome N, Toi M, Kuroi K, Suzuki E. Multi-center study evaluating circulating tumor cells(CTCs) as a surrogate for survival and response to treatment in metastatic breast cancer (MBC) ASCO Breast, Los Angeles, US

19. Ohno S, Toi M, Kuroi M, Aogi K, Iwata H, Masuda N, Nakamura S. Neoadjuvant Chemotherapy in Japan: Clinical Studies of Japanese Breast Cancer Research Group (JBCRG) World Congress of Breast Disease and 3rd Shanghai Breast Cancer Symposium 22-26, Oct, 2008, Shanghai

20. T. Aruga, E. Suzuki, S. Horiguchi, S. Sekine, D. Kitagawa S. Saji, N. Funata, M. Toi, K. Kuroi A low number of tumor infiltrating FOXP3-positive cells after primary systemic chemotherapy is correlated with favorable anti-tumor response in breast cancer patients. 31th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2008 San Antonio.

21. 戸井雅和、Anti-HER therapy individualization. 第13回愛知県がんセンター国際シンポジウム、2008年2月16日、名古屋

22. 戸井雅和、早期乳癌における個別化治療を考える、第46回日本癌治療学会総会、2008年10月30日、名古屋

23 戸井雅和、術前化学療法の現状と展望 (2)乳腺、第46回日本癌治療学会総会、2008年10月30日、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。

総合的研究協力者

五味 直哉

癌研有明病院放射線診断部

芝崎 太

東京都臨床医学総合研究所

増田 慎三

国立病院機構大阪医療センター外科

杉本 昌弘

慶応義塾大学先端生命科学研究所

中島 みな子

(財)がん集学的治療研究財団

佐治 重衡

がん・感染症センター都立駒込病院  
外科

堀口 慎一郎

がん・感染症センター都立駒込病院  
病理科

廣瀬 真紀子

がん・感染症センター都立駒込病院外科

石黒 洋

京都大学医学部附属病院

探索医療センター検証部・外来化学療法部

杉江 知治

京都大学附属病院乳腺外科

上野 貴之

京都大学附属病院乳腺外科

山城 大泰

京都大学附属病院乳腺外科

高田 正泰

京都大学附属病院乳腺外科

塩見亜希子

京都大学附属病院乳腺外科

武田浩乃

京都大学附属病院乳腺外科

## 厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）

## 分担研究報告書

## 原発性乳癌の術前後薬物療法の効果予測に関連するバイオマーカーの探索

主任研究者 戸井 雅和

京都大学医学部付属病院乳腺外科教授

分担研究者 稲本 俊

(財) 田附興風会医学研究所北野病院乳腺外科部長

分担研究者 黒井 克昌

東京都立駒込病院臨床試験科外科部長

研究協力者 堀口慎一郎

東京都立駒込病院病理科

研究協力者 上野貴之

京都大学医学部付属病院乳腺外科助教

## 研究要旨

原発性乳癌患者の治療において術前薬物療法の重要性は年々増加している。本分担研究ではアンストラサイクリン、タキサンを用いた術前化学療法の効果に関連するバイオマーカーの検討を行った。ホルモン受容体、HER2、topoisomerase II を中心に免疫組織学的、分子組織学的検討を行い、これらの因子の組み合わせにより、病理学的抗腫瘍効果の予測性が著しく高くなることを明らかにした。また、ホルモン受容体陽性の原発性乳癌を対象に、21 遺伝子シグナチャーの術前化学療法の効果予測性、ホルモン療法の効果予測性に関する意義を検討した。

## A. 研究目的

アンストラサイクリン、タキサンを併用した術前化学療法の効果予測におけるホルモン受容体、HER2、topoisomerase II 等の効果予測因子としての臨床的な意義を検討することを目的とした。

Early Breast Cancer Trialists' Collaboration Group (EBCTCG)の統合解析も指摘するように原発性乳癌に対する化学療法の効果はホルモン受容体発現の多寡によって異なる。また、最近の探索的

研究が指摘するようにHER2発現量も化学療法の効果に影響を与える可能性がある。そこで、術前化学療法の際のエストロゲン受容体とHER2発現の病理組織学的効果の予測因子としての意義を検討した。また、HER2発現はアンストラサイクリンの標的分子でのひとつであるtopoisomerase II遺伝子増幅を伴う。従って、topoisomerase II遺伝子発現検索も意義があると考えられる。

## B. 対象と方法

アンストラサイクリン、タキサンを含む術前化学療法が施行された原発性乳癌手術症例を対象にした。ホルモン受容体発現の検索は免疫組織学的に、HER2、topoisomerase II 発現は FISH 法を用いて行った。

病理組織学的効果と各因子の発現の有無の関連性を統計的に検討した。

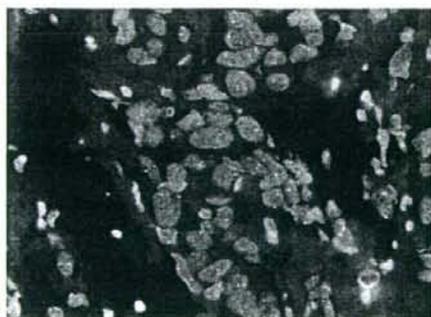
21 遺伝子シグナチャー解析を術前薬物療法の対象となりうる症例で行った。さらに、術後ホルモン療法を行ったホルモン受容体陽性乳癌症例を対象にして、21 遺伝子シグナチャーの予後予測因子としての意義を検討する研究計画をつくり、サンプル集積を行った。

## C. 結果

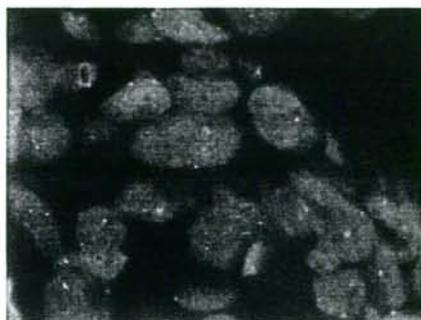
FEC(5FU, epirubicin, cyclophosphamide) → docetaxel 療法を施行時の病理組織学的完全寛解あるいはそれに近い効果は全体の約 25%の症例において認められた。それを

ホルモン受容体、HER2 別にみると、+/-, +/+と-/-, -/+それぞれにおいて、13%, 33-35%, 60%超と違いが認められた。これらふたつの組み合わせで病理組織学的効果のより詳細な効果予測が可能と考えられた。

Topoisomerase II の発現は下図のように、CEP17 に対する遺伝子増幅が 2 倍以上亢進を陽性と判定すると、陽性率は 13%、HER2 発現と有意の正の相関を認めた。



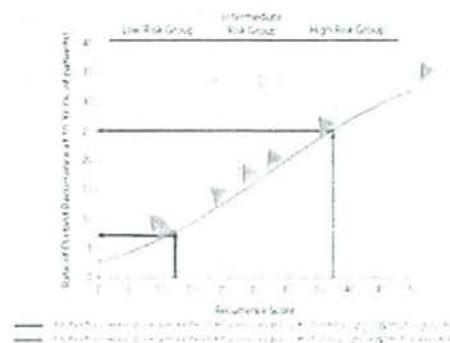
(Topoisomerase II の発現)



(コントロール)

Topoisomerase II の発現単独でも病理学的抗腫瘍効果の有意の予測性を示したが、HER2 と組み合わせることで、より強い効果予測性を示した。

21 遺伝子シグナチャーの実際の測定例を下に示す。Recurrence score (RS) は多彩な値を示した。病理組織学的悪性度、核分裂と相関する傾向が認められた。すでに治療を終了した症例を対象にして、術後ホルモン療法の効果と 21 遺伝子シグナチャーの RS との関連性を検討する検証的試験を立案し、サンプルを集積した。



## D 考察

術前化学療法は乳房温存手術の割合の増加、腫瘍特性の把握と個別化治療、新しい治療方法の探索等において重要性が増している。従って、その効果予測は重要な意味をもつ。本研究でも、ホルモン受容体、HER2 発現を組み合わせることでより正確な効果予測が可能になることが示された。この結果は、多施設共同臨床試験症例サンプルを用いた再現性の高いもので、実地臨床に応用可能と考えられる。

Topoisomerase II の検索によるアンストラサイクリンの効果予測は以前より検討されてきたが、手法的に未成熟であった。今回はほぼ確立された手法を用いており、信頼性は高いと考えられる。アンストラサイクリンを含む術前治療の病理組織学的効果予測に有用であり、HER2 との組み合わせによってより正確な効果予測ができる可能性も示唆された。今後、さらに検証的な研究を遂行する必要があるが、極めて有望である。

これらの抗癌剤は強い毒性を有するもので、個別に投与の適応や投与量を考案できれば、そのインパクトは単に効果予測だけでなく、毒性の回避の面からも極めて大きい。

21 遺伝子シグナチャーの測定は通常の病理組織切片を用いて行うことが可能であった。検討症例数は少ないものの、以前より指摘されている病理組織学的所見との相関性も示唆された。従って、わが国の一般臨床で用いられている組織材料の取り扱い下で、解析が可能と考えられた。ホルモン療法の既治療例を用いた後ろ向き試験を立案し、サンプル集積を行ったので、予後に関するホルモン療法の効果と 21 遺伝子シグナチャーとの関連性を今後行う予定である。

## E 結論

ホルモン受容体、HER2 発現を組み合わせることで、アンストラサイクリン、タキサンを含む術前化学療法により正確な効果予測が可能になると考えられた。さらに、Topoisomerase II の検索によるアンストラサイクリンの効果予測の有用性が示唆された。21 遺伝子シグナチャーは一般臨床における病理組織サンプルでアッセイ可能であり、今後、予後予測あるいは治療効果の予測について有用性が検証できれば実地臨床でも応用可能と考えられた。

## F その他

研究発表

知的財産権の出願・登録なし

## 文献

1. Toi M, Nakamura S, Kuroi K, Iwata H, Ohno S, Masuda N, Kusama M, Yamazaki K, Hisamatsu K, Sato Y, Kashiwaba M, Kaise H, Kurosumi M, Tsuda H, Akiyama F, Ohashi Y, Takatsuka Y; for Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG). Phase II study of preoperative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2007 110(3) 531-539, 2007

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）  
分担研究報告書

原発性乳癌の集学的治療アルゴリズムの構築と意思決定過程の定式化における  
患者情報のデータベース化とその収集に関する研究

主任研究者 戸井 雅和  
京都大学医学部附属病院乳腺外科教授  
分担研究者 稲本 俊  
（財）田附興風会医学研究所北野病院乳腺外科部長  
研究協力者 上野 貴之  
京都大学医学部附属病院乳腺外科助教  
研究協力者 高田 正泰  
京都大学医学部附属病院乳腺外科

研究要旨

原発性乳癌の集学的治療アルゴリズムの構築と意思決定過程の定式化を行う上で、患者の医療情報は重要である。昨年度の研究で分析のために用いた医療情報の項目とその内容を参考にしながら、患者の医療情報を選別し、そのデータベースを構築するとともにそれらを適切に患者から収集する方法について検討した。患者の医療情報の項目を問診、病歴、既往歴の3つのグループに分けた。それぞれのグループでの医療情報の項目とその内容を検討し、原発性乳癌の集学的治療アルゴリズムの構築と意思決定過程の定式化に利用できるデータベースの構築を行った。そのデータベースに医療情報を患者自身が入力するシステムを構築している。

A 研究目的

原発性乳癌を診断し、その治療の集学的治療アルゴリズムを構築し、それをもとに意思決定過程の定式化を確立するときに必要な患者の医療情報を選別し、それらを適切に患者から収集する方法について検討した。

B 研究の背景

原発性乳癌を診断し、その治療を考えるとときに患者の医療情報は重要な因子であるが、どこまで

の情報をどれだけ詳しく取得・収集することが必要かということは十分検討されていない。結果として、患者の医療情報の取得の範囲や内容の細かさについては医療機関によってばらばらであり、同一期間の患者間でのバラツキも多い。例えば、患者の閉経状態によってホルモン療法の治療方針を決定することになるが、閉経期では月経の有無だけで判断することが困難であり、血中のエストロゲン、LH、FSHなどを測定し、ホルモンの分泌状態から判断をすることになる。それでは月経

の状態からどこで閉経前と閉経期を分けるのか、また、閉経期と閉経後を分けるのかといったことについては、一定の基準が示されているわけではない。このように、患者情報を取得するといっても、それぞれの項目について定義と判断基準を明確に決めておかないと不十分で、統一性のない情報となり、意思決定過程の定式化に組み入れることはできない。そこで、本研究は、昨年度に行った原発性乳癌の集学的治療における意思決定過程の定式化の中で用いた患者の医療情報の項目を参考にしながら、患者の医療情報を各項目で分析し、患者の医療情報の収集方法について検討した。

## C 方法と結果

### 1. 患者の医療情報の選択と分類

図1 問診での医療情報の項目と内容

新台帳 修正 Shiftを押しながら

ID番号  氏名  ふりがな  初診日  多発の有無

生年月日  3 4 5 6 7 年齢  性別  身長  cm 体重  kg

術前療法   
  手術・病理   
  二次手術・病理   
  術後補助療法   
  follow up   
  再発・転帰   
  履歴

最終受診日  症例番号  施設  治療開始時年齢  才

郵便番号  住所

電話番号

初潮年齢  才 (10-12)

月経  順  不順

閉経  閉経前  閉経期  閉経後

妊娠回数  回

出産回数  なし  1以上  回

喫煙歴  あり  なし

飲酒歴  あり  なし

喫煙歴1日当たりの本数  本/日

喫煙歴期間  年

飲酒歴頻度  ほとんど毎日  
 週に3-4日  
 週に1-2日  
 月に1-2日  
 ほとんど飲まない  
 まったく飲まない

このフィールドをクリック

病歴では、初診時主訴、病悩期間、他施設受診歴、乳癌の家族歴、卵巣癌の家族歴、その他の癌の家族歴を項目に含めた。原発

原発性乳癌の集学的治療における意思決定過程の定式化の研究は、術前化学療法縮小率の予測、リンパ節転移の予測、および術前化学療法/手術先行の意思決定の可視化について行ったが、その中で患者の基本情報として取り上げた項目は年齢、BMI、閉経状態、家族歴、既往歴である。それをもとに、患者の医療情報の項目を問診、病歴、既往歴の3つのグループに分けた。

問診では年齢に加えて、身長、体重、初潮年齢、月経、閉経、妊娠回数、出産回数、喫煙歴、飲酒歴を収拾すべき項目とした。閉経は、閉経前、閉経期、閉経後を選択肢とし、閉経後の場合は、閉経年齢と自然閉経か人工閉経かの情報を収集することとした(図1)。喫煙歴は1日の本数と喫煙期間、飲酒歴は飲酒頻度を内容とした。

性乳癌の集学的治療における意思決定過程の定式化の研究での家族歴は、乳癌については患者との続柄、人数、発症年齢、両側

の有無をもとに、卵巣癌およびその他の癌についてその有無をもとに重みづけを行った。したがって、それに対応した情報を収集するために、乳癌、卵巣癌およびその他

の癌については個別に詳しく情報が収集できるような内容とした(図2)。

図2 病歴での医療情報の項目と内容

**新台帳** 修正 Shiftを押しながらクリ

ID番号  氏名  ふりがな  初診日  多発の有無

生年月日  3 4 5 6 7 年齢  性別  身長  cm 体重  kg

問診  既往歴  身体所見  画像  病理  腫瘍マーカー

術前療法  手術・病理  二次手術・病理  術後補助療法  follow up  再発・転移  履歴

初診日

初診時主訴  腫瘍  乳腺変形  検診で異常を指摘された  
 疼痛  乳腺分泌  症状ないが検診を希望  
 違和感  その他

病歴期間  他施設受診歴

検診受診歴  家族歴「なし」

紹介の有無  あり  なし  
 他院預かりフィルム  あり  なし

乳癌	性別	<input type="radio"/> 女性 <input type="radio"/> 男性	発症年齢	才	卵巣癌	才
両側性乳癌	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし		多臓器癌の合併	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし		
乳癌	性別		発症年齢	才	卵巣癌	才
両側性乳癌	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし		多臓器癌の合併	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし		
乳癌	性別		発症年齢	才	卵巣癌	才
両側性乳癌	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし		多臓器癌の合併	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし		
乳癌	性別		発症年齢	才	卵巣癌	才
両側性乳癌	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし		多臓器癌の合併	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし		

このフィールドをクリック

既往歴には、乳癌の既往歴が最も重要と考え、手術の有無、手術日、手術内容、術前術後の治療の内容、再発の有無を詳しく調査できるようにした。それに加えて、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌およびその他の癌の既往歴と発症年齢を調査の内容とした。さらに、乳房生検の回数、乳腺炎の治療の既往、婦人科手術(良性疾患)の既往、ホルモン補充療法の既往、ピルの服用も項目に加えた。その中で乳房生検では、回数だけでなく乳腺異型性過形成の診断の有無を内容に含めた(図3)。

発性乳癌の集学的治療における意思決定過程の定式化の研究での既往歴は、高血圧、糖尿病、高脂血症、心疾患、肺疾患、肝機能障害、腎機能障害などの項目を中心に重みづけを行った。これらの項目については既往歴として捉えるより、併存疾患として現在の病態と治療状況を把握する方が意思決定過程において重要で、治療の選択の幅を決定するものとなる。そこで、患者から収集する既往歴としての内容に加えて、身体所見や検査結果などをもとに評価することが必要と考え、別の調査領域で検討す

ることとした。

図3 既往歴での医療情報の項目と内容

**新台帳**

ID番号  氏名  ふりがな  初診日  多発の有無

生年月日  3 4 5 6 7 年齢  性別  身長  cm 体重  kg

乳癌 既往歴 あり なし

乳房生検の回数 なし 1以上 回

乳腺炎にて排膿 オ

卵巣癌の既往 オ あり なし

子宮体癌の既往 オ あり なし

子宮頸癌の既往 オ あり なし

婦人科の手術の既往 オ

その他の癌の既往 オ

ホルモン補充療法の既往 あり なし

ピル服用 あり なし

部位 右 左 両側

乳腺異型性過形成と診断されたことがある あり なし

開始年齢 オ年

期間 年

内容

このフィールドをクリップ

## 2. 患者の医療情報の収集方法

ここまで検討してきた患者の医療情報の項目は、集学的治療アルゴリズムの構築と意思決定過程の定式化において必要なものだけでなく、日常診療に必要な項目も含まれており、項目数がかかなり多くなっている。さらに、集学的治療アルゴリズムの構築と意思決定過程の定式化に必要な項目については詳細な内容まで要求している。そこで、次にこれらの情報を如何に収集し、データベース化していくかが、問題となる。通常の診療においては予診用紙などを用いて患者自ら記載する形式をとることが多いが、必要な項目に記入漏れがあったり、記載方

法がコード化されていないなどデータベース化するのが困難を伴っており、欠損値が多いと集学的治療アルゴリズムの構築と意思決定過程の定式化に用いることができない。

そこで、患者が直接、データベースに自己の医療情報を入力するシステムの構築を検討した。そのシステムの基本的な考え方は、

- 1) 患者が容易に入力できるもの
- 2) 入力はすべて数字またはカテゴリ一化された選択肢とし、キーボードを必要とせずに入力できるもの
- 3) 入力された医療情報のセキュリティ