

学位論文の要旨

三 重 大 学

| | | | |
|-----|---|-----|-----------------------------|
| 所 属 | 三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 臨床医学系講座 乳腺外科学分野 | 氏 名 | にのみや (ひがし) ちひろ 二宮 (東) 千尋 |
|-----|---|-----|-----------------------------|

主論文の題名

Ganglioside GD2 Expression Is Associated With Unfavorable Prognosis in Early Triple-negative Breast Cancer

主論文の要旨

【背景】

トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) は乳癌の他のサブタイプと比較し予後不良である。最近の研究では、TNBC は免疫原性が高いことが分かっており、免疫チェックポイント阻害剤を併用した治療も行われているが、ターゲット治療の少なさ故、多くの患者は従来の化学療法を受けるしかない状況である。これゆえ TNBC に対する新たな治療法の開発が喫緊の課題である。

ガングリオシド GD2 は生理的には神経組織や皮膚メラノサイトにおいてわずかに発現している一方、神経芽腫や黒色種などの神経外胚葉腫瘍、軟部腫瘍、小細胞肺癌、乳癌などで過剰発現が認められている。化学療法に抵抗性を示す CD44 陽性 CD24 陰性の癌幹細胞に一致した発現が報告されており、TNBC において GD2 は有望な標的としての可能性を有していると思われる。しかし、TNBC の予後に対する GD2 発現の臨床的意義についてはほとんど知られていない。従って我々は TNBC における GD2 発現と TNBC の予後における影響について調べることにした。

【方法】

2012 年から 2015 年の間に三重大学医学部附属病院で手術を受けた TNBC 患者 76 人を対象に、tissue microarray 法を用いて免疫組織化学的解析を行い、GD2 発現を評価した。また、GD2 発現と臨床病理学的因子、無再発生存期間 (RFS)、全生存期間 (OS) との関連を検討した。

【結果】

TNBC 患者の 45% に GD2 の発現を認めた。GD2 発現と臨床病理学的因子との間に有意な相関は認めなかった。5 年 RFS 率は GD2 陽性 TNBC 患者が GD2 陰性 TNBC 患者より有意に低かった。(75.4% vs. 94.9%; HR4.931; 95%CI:1.024-23.752; $P=0.027$) OS は GD2 陽性 TNBC 患者では GD2 陰性 TNBC 患者と比較し短い傾向にあった。(HR 5.357; 95%CI: 0.599-47.939; $P=0.092$) 興味深いことに、GD2 陽性 TNBC 患者では腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) が多いほど良好な OS であることが分かった。(高 TIL vs 低 TIL $P=0.04$) 単変量解析、多変量解析ともに RFS において GD2 発現は独立した予後不良因子であることが示された。(各々、 $P=0.027$ $P=0.021$)

【考察】

本研究によって、GD2 陽性であることは TNBC における RFS の独立した予後不良因子であることが判明した。2003 年、Al-Hajj らは CD44 陽性 CD24 陰性細胞が乳癌幹細胞としての特徴、

すなわち高い造腫瘍能と自己複製能を有することを報告し、また、2012年に Battula らは CD44 陽性 CD24 陰性細胞のほとんどが GD2 を発現していることを報告している。今回我々は腫瘍細胞における CD44/CD24 の発現を評価しなかったが、GD2 陽性 TNBC 患者の予後が不良であった理由の一つに、GD2 陽性細胞は乳癌幹細胞の性質を有しており、化学療法や放射線治療に対して抵抗性を有していた可能性が考えられた。しかしながら、これは今後の検証が必要である。

GD2 は神経芽腫で高発現しており、抗 GD2 抗体は殺細胞薬と併用することで臨床的にも生存期間の延長が認められている。しかし有効性と有害事象を考慮すると、さらなる治療戦略が必要である。そこで近年では、難治性の神経芽腫に対して GD2 を標的とするキメラ抗原受容体 T 細胞 (CAR-T) 療法などの新規免疫療法の開発が進んでいる。本研究で、我々は TIL が少ない GD2 陽性 TNBC は、TIL が多い GD2 陽性細胞よりも予後不良であることを見出だした。これは GD2 陽性細胞が腫瘍反応性 T 細胞の非存在下で、より活動的になると考えられるため、GD2 特異的な T 細胞を移入する GD2-CAR-T 療法は、GD2 陽性 TNBC に対して効果的な治療となり得ると考えられる。しかし、本研究は早期乳癌を対象に GD2 発現を検討しており、再発腫瘍や転移性腫瘍においても GD2 発現が同様かどうかは不明であるため、さらなる研究が求められる。

本研究の問題点の一つに、GD2 の評価方法が確立されていないことが挙げられる。乳癌の保存検体 (ホルマリン固定パラフィン包埋固定組織標本) を用いて GD2 発現を調査した研究は限られており、本研究では GD2 陽性率は 45% であったが、報告によってばらつきがある。これは使用した抗体の違いや評価方法の違い、カットオフ値の違いなどが原因と考えられる。今後評価基準を設定するためにはより大規模なコホートでの検証が必要である。

【結論】

GD2 発現は TNBC の独立した予後不良因子である。