

令和 3 年 5 月 19 日現在

機関番号：34419

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K16843

研究課題名(和文)乳房外パジェット病における生物学的特性の研究

研究課題名(英文) Comprehensive Analysis of Molecular Characteristics of Extramammary Pagets disease

研究代表者

渡邊 諭美 (WATANABE, Satomi)

近畿大学・大学病院・助教

研究者番号：90742172

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：転移再発乳房外パジェット病(EMPD)の症例20例を解析した。腫瘍の蛋白発現や遺伝子発現について評価し、その結果と患者が受けていた治療内容およびその効果や生存期間との関連を調べた。EMPDでは乳癌と同様に一部で治療効果予測因子として知られているHER2遺伝子発現が認められ、その中では抗HER2療法を選択されていた症例で明らかに長い生存期間が得られていた。一方で遺伝子発現解析では乳癌と異なる遺伝子経路の発現亢進も複数認められ、新たな治療ターゲットとなりうる可能性が示唆された。CD274(PD-L1)の発現亢進も認めており、免疫チェックポイント阻害薬による治療開発の可能性も示唆される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

根治切除不能悪性腫瘍は一般的に薬物療法による延命を目的とした治療の対象になるが、希少がんであるEMPDに標準的な治療は存在せず、薬物療法可能な全身状態であっても対症的な支持療法のみ施行されることも多い。今回HER2陽性EMPDでは抗HER2療法を受けた群が支持療法のみを受けた群と比較して明らかな生存期間延長を認めることが複数例の集積データとして示された。HER2陽性EMPDでは抗HER2療法が有効であることを強く示唆し、新たな標準治療確立につながる重要なデータである。また今回新たに複数の遺伝子経路発現亢進も見つかっており今後新たな治療のターゲットとしてさらなる研究による治療開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：AAWe analyzed 20 patients with metastatic or recurrent extramammary Paget's disease (EMPD). Protein expressions and gene expression analysis were performed, and we evaluated the relationship between the tumor profile and the treatment outcome and the survival. HER2 gene alteration was observed in a fraction of patients with EMPD, furthermore, HER2 positive patients who have received anti-HER2 targeted therapies showed apparent survival benefit compared to those who have not. On the other hand, gene expression analysis revealed overexpression of several gene expression pathways in EMPD tumors when compared with breast cancer tumors, which should be further investigated as potential treatment targets. Regarding immune environment, CD274 (PD-L1) overexpression was observed in EMPD patients, which indicated the potency of therapeutical development using immune check point inhibitors.

研究分野：腫瘍診断および治療学関連

キーワード：パジェット病 Estrogen receptor Progesterone receptor HER2 網羅的遺伝子発現解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

乳房外 Paget ' s 病 (extramammary Paget ' s disease; EMPD) は会陰部における悪性腫瘍の 1%程度を占める稀な腫瘍である。拡大切除術が治療の第一選択であるが、手術可能であった症例においても約 30%が治療後に再発を来す。しかしながら根治不能 EMPD に対する化学療法の標準治療は存在せず根治不能 EMPD の全生存期間は約 9-12 カ月と報告されている。その一方で近年の EMPD における分子生物学的研究の進歩により EMPD の約 50%が HER2 タンパクの過剰発現を呈することが報告され、治療のターゲットとして注目されている (J Clin Pathol 63:544-547)。実際に我々も HER2 遺伝子増幅を来す EMPD において抗 HER2 薬が奏効した症例を過去に報告しており EMPD においても HER2 陽性乳癌と同様に抗 HER2 薬が生存期間延長に寄与する可能性が示唆される (図 1 EMPD 症例における HER 遺伝子増幅, Watanabe et al., Invest New Drugs 34:394-396)。EMPD は汗腺由来で主に腋窩および会陰部に発生する悪性腫瘍であるが、乳房 Paget ' s 病も EMPD 同様に汗腺から発生し乳房に出現する悪性腫瘍である。乳房 Paget ' s 病は乳癌の組織型の一つとして扱われ、そのホルモン受容体および HER2 タンパク/遺伝子増幅の発現の有無により治療方針が決定する。EMPD はその発生が乳房 Paget ' s 病と共通であること、また近年の報告により HER2 陽性 EMPD で抗 HER2 薬の奏効する症例が存在することから、分子生物学的に乳癌、特に乳房 Paget ' s 病と近い可能性が示唆される。実際、EMPD のトランスクリプトーム解析を行った報告では乳房 Paget ' s 病と共通の遺伝子発現の傾向が見られた (Human Pathology 77: 152-158)。しかしながらこれまで EMPD において乳癌において用いられる intrinsic subtype 分類が有効か検討した報告はこれまでなく、網羅的遺伝子発現解析を行った報告も把握する限りでは過去に前述の報告のみである。

2. 研究の目的

乳房外パジェット病 (extramammary Paget ' s disease; EMPD) の症例において網羅的遺伝子解析を行い、公開されている乳癌遺伝子発現データベースと比較し、subtype 分類を行う。

3. 研究の方法

腫瘍の RNA 遺伝子解析: 腫瘍組織を用いてゲノムの mRNA 発現プロファイリングを行う。本研究においては PAM50 (JCO 27 (8): 1160-7) などの乳癌パネルを用いて網羅的解析を行うことを予定している。この検討により、EMPD に関連する遺伝子シグネチャーを同定し、また乳癌の遺伝子発現データベースとの比較により乳癌との遺伝子発現パターンの相関を見ることができると可能性がある。

腫瘍の DNA 遺伝子解析: 次世代シーケンシングを用いてゲノムの網羅的な検索を行い、腫瘍特異的な変異を特定する。分子標的治療のターゲットとなりうる特定の遺伝子変異の同定を行うだけでなく、遺伝子変異量の増加 (tumor-mutation burden: TMB) や DNA ミスマッチ修復機構マイクロサテライト不安定性 (Microsatellite Instability: MSI) といったバイオマーカーは現在免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子として注目されているが、次世代シーケンシングによりこれらの因子についても同時に測定、解析を行う。

腫瘍の免疫組織化学検査 (Immunohistochemistry: IHC): 腫瘍組織を用いて ER, PgR, HER2 タンパク発現, Ki-67 につき評価する。また EMPD においてはその免疫学的微小環境についての報告も過去になく、残組織が利用可能な場合 PD-1, PD-L1, CD4 陽性 T 細胞, CD8 陽性 T 細胞などの評価も行う。

患者診療録からのデータ抽出: 患者背景因子、治療経過については診療録から以下の内容を確認する。1) 年齢 2) 性別 3) 病気分類 4) 化学療法の有無 5) それぞれの化学療法の最大治療効果 6) それぞれの化学療法の無増悪生存期間 7) 全生存期間など。

4. 研究成果

当院における転移再発乳房外パジェット病 (extramammary Paget ' s disease: EMPD) の症例 20 例について解析を行った。免疫組織学的染色 (IHC) ではエストロゲン受容体陽性率は 45%で、既報の報告と比較して高い傾向にあった。プロゲステロン受容体は 10%の陽性率であった。HER2 陽性 (IHC 3+ or FISH 陽性) の症例は 30%であった。この結果から EMPD をホルモン陽性 HER2 陰性 (A 群), HER2 陽性 (B 群), トリプルネガティブ (C 群) に分類したところそれぞれに分類された割合は 25%, 30%, 45%となった。全生存期間中央値 (mOS) は A 群 19.2 か月 (range, 3.2-

NR), B群 42.5月(4.1-NR), C群 12.8か月(5.2-53.0)であった。B群で抗HER2療法が選択されていた症例は4/6例でありmOSは抗HER2療法あり/なしで58.5か月(NR)/17.5か月(4.1-30.9)と抗HER療法の有用性が示唆された。NGS解析結果が得られた9例においてはそのうち3例にHER2遺伝子変異, 1例にHER2遺伝子増幅が見られた。

次に我々はEMPDの遺伝子発現プロファイルを乳癌と比較することでEMPDの遺伝子的特徴について調査した。EMPDの組織検体20例と, 進行再発乳癌患者の検体31例を用いてnCounterによる遺伝子発現解析を行った。乳癌検体との比較の結果, EMPDでER pathwayは発現低下しHER2についても明らかな発現亢進は認めなかったもののサイトカイン・ケモカインパスウェイおよびEMT phenotypeの明らかな発現亢進が認められた。また, CD274(PD-L1)の発現についてもEMPDで明らかな発現亢進を認め, 免疫チェックポイント阻害薬による治療開発の可能性が示唆された。

現在この内容は投稿準備中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Satomi Watanabe, Koji Haratani, Takayuki Takahama, Masayuki Takeda, and Kazuhiko Nakagawa
2. 発表標題 Comparison of molecular biological characteristics and clinical outcome of extramammary Paget 's disease
3. 学会等名 日本臨床腫瘍学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kohsuke Isomoto, Koji Haratani, Satomi Watanabe, Masayuki Takeda, Tsutomu Iwasa, Kazuhiko Nakagawa
2. 発表標題 Successful treatment of a case of hormone receptor-positive metastatic extramammary Paget disease with tamoxifen
3. 学会等名 日本臨床腫瘍学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------