

委員会-学術-1

乳癌患者組織及び患者由来オルガノイドにおける腫瘍内不均一性の検討

日本における乳癌患者の経済毒性に関する研究

¹がん研有明病院 乳腺センター、
²がん研究所 がんエピゲノムプロジェクト、
³がん研究会 NEXT-Gankenプログラム

佐伯 澄人^{1,2}、丸山 玲緒^{2,3}、大野 真司^{1,3}、上野 貴之^{1,3}

乳癌は患者ごとに多種多様で、診断や治療も症例ごとに様々である。この多様性を様々な角度から検討することは、乳癌の特性を理解し、個別化医療を実現する上で欠かせない。本研究では、生物学的観点から腫瘍間および腫瘍内の不均一性 (Inter- and Intra-Tumoral Heterogeneity; ITH) が乳癌の多様性をどのように表現するか、社会的観点からは各症例の背景にある多様な要因が患者の意思決定や思考にどのように影響するか、特に経済毒性 (Financial Toxicity; FT) というテーマに焦点を当てて明らかにした。

前半の研究では、患者組織を用いてバルクおよび、シングルセルエピゲノム解析 (ATAC-seq) を行い、患者由来オルガノイドを用いてシングルセルトランスクリプトーム解析 (scRNA-seq) を行った。最初の研究では症例間におけるER発現に差がなくても、ER応答領域のエピジェネティックな状態の違いが内分泌療法抵抗性に関連していることを報告し、腫瘍“間”不均一性の記述を行った (*British Journal of Cancer*, 2023)。さらにER結合モチーフの違いがERシグナル伝達に差を生じ、内分泌療法抵抗性や予後に影響を及ぼす可能性があることを報告し、腫瘍“内”不均一性 (ITH) の記述を行った (*NPJ Breast Cancer*, 2022)。また、患者由来オルガノイドの遺伝子発現パターンから、オルガノイドを構成する細胞には細胞周期や上皮間葉転換、ER応答に関連する細胞が症例を超えて共通に存在するだけでなく、炎症誘導や特徴的なアミノ酸代謝経路等の機能に関連する細胞が特定のオルガノイドにのみ含まれ、これらの組合せにより各オルガノイドはITHを形成していることを明らかにした (*Breast Cancer Research*, 2023)。以上の研究成果により乳癌の多様性やITHの理解が深まり、その機能的意義や生物学的特徴を解明することが次の研究課題となり、新たな治療戦略の構築に向けさらなる研究を進めている。

後半の研究では、日本の乳癌患者におけるFTに影響を与える因子や、FTに関連する情報支援の実態について患者と医師の認識の違いを中心に調査・分析を行った。その結果、FTの悪化に関連する要因として、直近の支払い ($\beta=0.18$)、ステージ ($\beta=0.11$)、介入した診療科数 ($\beta=0.11$)、FTの改善に関連する要因として高収入 ($\beta=-0.36$)、高齢 ($\beta=-0.11$)、家族の支援 ($\beta=-0.08$) (全 $Cp < 0.0001$) であることが示された。また、患者と医師の間には情報支援に関する認識の相違があり、患者はしばしば十分な支援を受けていないと感じる傾向が示された。本研究を通じて、日本の乳癌患者におけるFTの実態や情報支援の強化の重要性が強調されただけでなく、乳癌患者のFTの多様性を社会的観点から記述し、今後社会としてどのように乳癌患者の支援を行っていくべきか新たな問いが見いだされ、次の研究課題となった (*Breast Cancer*, 2023)。

委員会-学術-3

多細胞間遺伝子ネットワーク解析による非浸潤性乳管がんの進展過程の原理解明に基づいたリスク層別化の取り組み (～非浸潤性乳管がんの治療精密化を目指して～)

¹東京大学新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻、
²聖マリアンナ医科大学 乳腺・内分泌外科、
³国立がん研究センター東病院 乳腺外科、⁴岡山大学病院 乳腺・内分泌外科、
⁵慶應義塾大学医学部 一般・消化器外科、⁶昭和大学病院 乳腺外科、
⁷北里大学北里研究所病院 病理診断科、
⁸聖マリアンナ医科大学大学院医学研究科 応用分子腫瘍学

永澤 慧^{1,2,3}、岩谷 胤生⁴、本吉 愛²、瀧下茉莉子²、垣本紗代子²、
 山内稚佐子³、横江 隆道⁵、綿貫瑠璃奈³、小池 淳樹²、長宗我部基弘²、
 小島 康幸⁶、前田 一郎⁷、大西 達也³、太田 智彦⁸、津川浩一郎²、
 鈴木 稔¹

国内で年間約1.3万人が罹患する非浸潤性乳管がん (DCIS; Ductal Carcinoma in situ) は浸潤性乳癌 (IDC; Invasive Ductal Carcinoma) の前駆病変と位置づけられている。これまでの疫学的検討から、現行のDCISには、真の前駆病変であるDCIS群以外に、IDCに進展しないDCIS群 (低リスクDCIS群) が存在すると報告された。一方、近年の一細胞ゲノム解析から、乳がんはDCIS時点ですでに不均一性が存在することが示されている。すなわち、DCISは治療学的にも分子生物学的にも不均一な疾患集団である。本来、リスクや悪性度によって治療は大きく異なり、低リスクDCIS群を対象に無治療あるいは薬物療法のみが可能であるかを検証する臨床試験が各国で進行中である。しかし、これらの試験における低リスクDCIS群の選別は、年齢・腫瘍径・核異型度・面皸壊死・HER2増幅など、従来の臨床病理学的因子に基づいて行われている。これら従来型の因子は、必ずしもDCISからIDC進展に関する分子生物学的な根拠が十分とはいえず、試験間・観察者間での判定基準のコンセンサスや普遍性がない。そのため、各国における対象患者群は異なり、試験終了後も課題が残ると予想される。そこで我々は、DCISの発癌からIDCに至る複雑な病理学的変化を合理的に説明しうる、腫瘍細胞の特徴、および細胞間のネットワーク異常を明らかにすることで、DCISの治療精密化に資する、がん進展過程の原理解明に基づいた新規リスク診断法の開発を目指し、研究を進めている。

委員会-学術-2

遺伝子発現解析に基づいた乳がんの腫瘍内細胞不均一性に関する研究

¹昭和大学江東豊洲病院 乳腺外科、
²国立がん研究センター研究所 病態情報学ユニット、
³国立がん研究センター中央病院 乳腺外科、
⁴国立がん研究センター中央病院 病理診断科

都倉 桃子^{1,2}、椎野 翔^{2,3}、高山 伸³、首藤 昭彦³、吉田 正行⁴、
 谷田部 恭⁴、山本 雄介²

腫瘍内細胞不均一性はがんの進化や薬剤耐性に関与することが報告されている。そのため、腫瘍組織がどのような細胞集団から構成されるかを解明することは、がんの悪性度に関わる希少な細胞集団の同定や診断バイオマーカー・治療標的などの同定に役立つと考えられる。細胞不均一性を研究する方法として single cell RNA sequencing や spatial transcriptome 解析があり、Single cell RNA sequencing は一細胞レベルでの遺伝子発現解析が、spatial transcriptome 解析は、位置情報を保持した状態での遺伝子発現解析が可能である。我々はこれらの解析方法を用いて、乳癌の腫瘍内細胞不均一性についての研究を行ってきた。

非浸潤性乳管がん (ductal carcinoma in situ; DCIS) と浸潤性乳管がん (invasive ductal carcinoma; IDC) において single cell RNA sequencing を行い、両者を比較した結果、DCISの不均一性はIDCと同等かそれ以上であり、DCISの段階ですでに *ERBB2* 遺伝子の増幅が起きていることがわかった。また、HER2陽性乳癌における single cell RNA sequencing のデータを解析した結果、HER2陽性と診断された症例であっても、上皮細胞における *ERBB2* 遺伝子の発現量は不均一であり、機能の異なる亜細胞集団が存在することがわかった。さらに、浸潤性小葉がんにおける spatial transcriptome 解析では、各検体は上皮細胞や免疫細胞、間質細胞など多様な細胞から構成され、上皮細胞は遺伝子発現プロファイルの異なる亜細胞集団に分類された。これらの上皮細胞集団はそれぞれ異なる機能を持ち、周囲の細胞集団と相互作用を形成していることが示唆された。

今後も腫瘍内細胞不均一性のデータ解析を積み重ねることによって、バイオロジーの解明だけでなく、治療標的の同定を目指していきたいと考えている。