

研究報告書
令和2年度：A課題

令和4年5月22日

公益財団法人 がん研究振興財団
理事長 堀田 知光 殿

研究施設 (公財) がん研究会がん研究所
住 所 東京都江東区有明3丁目8-31
研究者氏名 大迫 智



(研究課題)

日本人乳癌における生物学的特性および免疫微小環境の超長期変化の解明

令和3年3月1日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

【背景・目的】

「日本人乳癌の生物学的特性、免疫微小環境および臨床病態が、罹患数増加前の1940～50年代から2020年代までの75年間にどのように変化しているのかを明らかにする。」

日本で乳癌罹患数が過去数十年で急増し、がん対策における喫緊の課題となっている。1960～80年代に乳癌の日米比較研究が複数行われ、日米で乳癌の罹患数および生物学的特性が異なることが明らかとなった（表1）。さらに、ハワイ日系人を対象とした研究から、将来的に日本人乳癌は米国人乳癌の罹患数および生物学的特性に近づくと予想された。乳癌罹患数については、その予想通りその後40年間で急増した。しかし、生物学的特性の変化については、検証されず不明のままである。

本研究では、乳癌罹患数が増加する前の1940～50年代から2020年代までの75年間において、日本人乳癌の生物学的特性（組織型、分子サブタイプなど）、免疫微小環境および臨床病態の変化を、病理組織標本の形態学的・免疫組織化学的評価および臨床情報を用いて明らかにする。これにより、日本人乳癌の生物学的特性の超長期変化が明らかになり、効果的ながん対策を行うための基礎データとなる。

表1. 日米乳癌の生物学的特性の違い

	日本人	米国人
発症年齢ピーク	40歳代（閉経前）	50歳代（閉経後）
癌の分化度	高分化が多い	低分化が多い
小葉癌	少ない	多い
リンパ管浸潤	少ない	多い
腫瘍浸潤リンパ球	多い	少ない
予後	良好	不良

【全体の研究計画】

(1) 対象：

がん研究会有明病院（旧・癌研附属病院）で1946～2021年に手術された原発性乳癌36,734症例の中から抽出した各年代500症例程度（1940年代は全56症例）、計約4,500症例。

(2) 方法：

1) 既存の臨床病理情報の整理

研究対象とする症例の抽出や組織マイクロアレイおよび免疫染色を施行する組織ブロックの選択のために、診断当時の臨床病理情報の整理を年別に分けて行う（表2）。

表2. 手術年別の既存臨床病理情報の整理状況

	1946～2004年 18,489症例	2005～2018年 14,713症例	2019～2021年 3,532症例
切り出し図、病理レポート などの電子ファイル化	未	済み	済み
病理診断情報の構造化	未	未	済み

2) 癌および免疫微小環境の病理形態学的・免疫組織学的評価

乳癌組織のHE標本から病理形態（組織型、グレード、腫瘍浸潤リンパ球の量など）を評価する。続いて、組織マイクロアレイを作成し、がんの免疫形質（分子サブタイプなど）および間質の免疫微小環境（免疫チェックポイント分子、リンパ球サブセットなど）を免疫染色で評価する。

3) 長期変化の探索

上記の癌の生物学的特性、免疫微小環境および臨床情報を各年代で集計し、1940～2020年代までの75年間にどのような長期変化があるか探索する。

(3) 研究期間：

対象症例数が多いため、全研究期間を5年間とする（本助成金は初年度に充当した）。

(4) 年度ごとの研究計画：

初年度（2021年度）および2022年度で、上記「1）既存の臨床病理情報の整理」を完了する。また、2021～2025年度で上記「2）癌および免疫微小環境の病理形態学的・免疫組織学的評価」を順次行う。2025年度に上記「3）長期変化の探索」を行い、全体の傾向の解析をおよび論文作成を行う。

【初年度（2021年度）の成果】

初年度である2021年度は以下の2点を中心に研究を進めた。

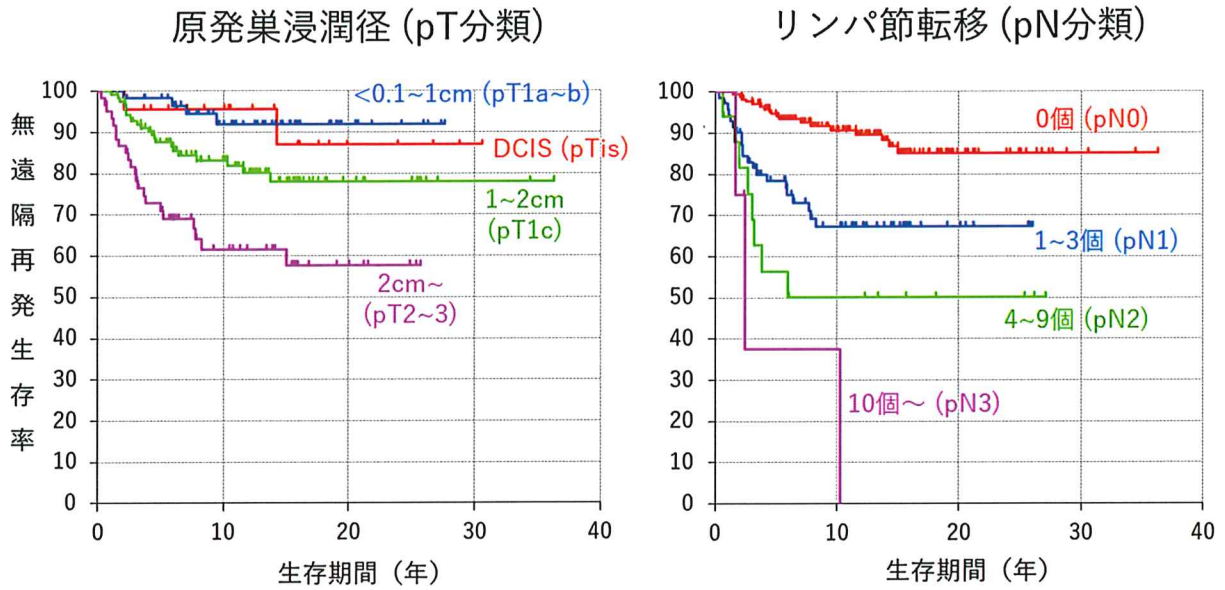
1) 既存の臨床病理情報の整理

切り出し図や病理レポートなどが紙媒体のみで保管されていた1946～2004年手術症例18,489症例のうち、14,110症例（76%）の電子ファイル化を完了させた。また、既存の病理診断情報が構造化されていなかった2005～2018年手術症例14,713症例について、構造化のためのプログラム作成を進めた。

2) 癌および免疫微小環境の病理形態学的・免疫組織学的評価

1979～1982年手術症例の中から術後無治療の935症例を抽出し、その全症例の組織マイクロアレイ作製を完了した。さらに、そのうち273例については、病理組織形態の見直しおよび免疫染色の判定を行い、臨床病理情報の構造化を行った。構造化が完了した症例の予後を解析したところ、既知の予後因子である原発巣浸潤径（pT分類）、リンパ節転移状況（pN分類）により予後をきれいに層別化でき、今回の研究方法の妥当性が検証できた（図）。

図. 術後無治療症例の原発巣浸潤径およびリンパ節転移状況による予後の層別化 (N=273)



【今後の予定】

上記の計画に従い研究を進め、日本人乳癌の生物学的特性、免疫微小環境および臨床病態の超長期変化を明らかにし、効果的ながん対策を行うための基礎データにしたい。