

癌の予後バイオマーカー特許取得(6/28)

星総合病院と福島県立医科大学研究チームが発見した、乳がんなどの手術後の再発リスクを予測する新たな指標となる「癌の予後バイオマーカー」が特許を取得しました

乳がんにおけるCK2免疫染色の研究

CK2（カゼインキナーゼ2）は、酵素タンパク質の一つであり、細胞の生存に不可欠で、近年の細胞生物学的研究で細胞増殖の制御とシグナル伝達に関与することがわかってきました。福島県立医科大学医学部附属生体情報伝達研究所生体物質研究部門准教授（2025年3月退官、現在特別研究員）の本間美和子先生のライフワーク研究であったCK2が、ヒトのがんでどのような役割を担っているか調べてみたいという相談を受け、星総合病院外科にある豊富な乳がん症例のデータとがん組織を用いて研究することになりました。

タンパクの機能を分子生物学的レベルで解明することは本間先生にお任せして、私たち臨床医は手持ちの乳癌組織を用いてCK2というタンパクががん細胞のどこにあるのか、免疫染色という手法で調べてみました。がん治療に携わる病院では手術をさせていただいた乳がんは、病理検査が済んだ後もパラフィンプロックという形で半永久的に保存してあります。その中から10例ほど無作為に選び出し市販のCK2抗体で免疫染色をしました（後に、本間先生が作ったモノクローナル抗体を使用）。そうすると、乳がん細胞の細胞質がうっすらと染まる症例、細胞核が弱くあるいは強く染まる症例、核小体が染まる症例などが観察されました。そこで、10年以上の予後（転帰）がわかっている症例、つまり再発しているかないのか、亡くなっているのか元気なのかの10年以上の経過を星総合病院乳腺外来での治療経過で見ることができた症例を、15年くらい前から10年前までの手術例から100例以上選び、福島県立医科大学病理病態診断学講座の橋本優子教授にお願いして、パラフィンプロックからの標本作成および免疫染色と核小体が染まっているかどうかの判断をしていただきました。研究対象の症例は、詳細な臨床情報と病理情報および予後情報（いつ再発したか、いつ亡くなったか、ずっと元気でいたか）が完備しているので、それらの情報とCK2核小体染色の結果を突き合わせて解析しました。再発リスクを推測する因子としてこれまでしこりの大きさ、リンパ節転移の有無、組織学的悪性度、増殖能などが言われてきましたが、多変量解析という解析手法でCK2はそれらとは別に独立した因子であることがわかりました。

そして核小体が染まった症例群と染まらなかった症例群の予後、すなわち無再発率（無再発生存曲線）でも生存率（生存曲線）においても両群に大きな開きのあったことがわかりました。CK2核小体染色例では非染色例に対し予後が悪かったのです。さらにステージ別の検討でも、ステージ1・2の比較的早期例でもステージ3の進行例でもCK2染色例の予後が非染色例に比べ悪く、リンパ節の状況で転移（-）でも転移（+）でも同じようにCK2染色例の予後が悪いことがわかりました。乳がんのサブタイプの検討では、ルミナールタイプ（ホルモン療法が良く奏功し比較的小となしいといわれる）でもトリプルネガティブ乳がん（抗がん剤しか効く可能性がなく悪性度が高いタイプ）でもCK2染色例の予後が悪いことが明らかになりました。

そこで今度は再発リスクが低いといわれるルミナールタイプのリンパ節転移がない10年以上の経過が判明している症例59例のCK2染色を検討してみました。再発リスクが低いということで術後治療としてはガイドラインに従って経口ホルモン療法のみです。結果はCK2染色（-）群では1例も再発していないのにCK2染色（+）群では比較的早期から再発が見られました。このことから、CK2染色

（+）症例ではルミナールタイプでリンパ節転移がなく一見再発リスクが低いように見えても、術後治療として経口ホルモン療法のみでは不十分で抗がん剤などの追加併用をした方が良いのではないかと考えられました。現在ではルミナールタイプリンパ節転移（-）例で、ホルモン療法に化学療法（抗がん剤治療）の併用が必要かどうかを判断するためにオンコタイプDX検査があります。21種類の乳がんの発生進展浸潤悪性度などに関係する遺伝子の発現の有無を計算して再発リスクの高低を決め抗がん剤の併用の効果を判断するというものです。非常に有用ですが高額です（約40万円、健康保険適応で3割負担）。ですからCK2染色がオンコタイプDX検査と同等な判断能力あるとすれば、安価で済み医療経済的にも役に立ちます。

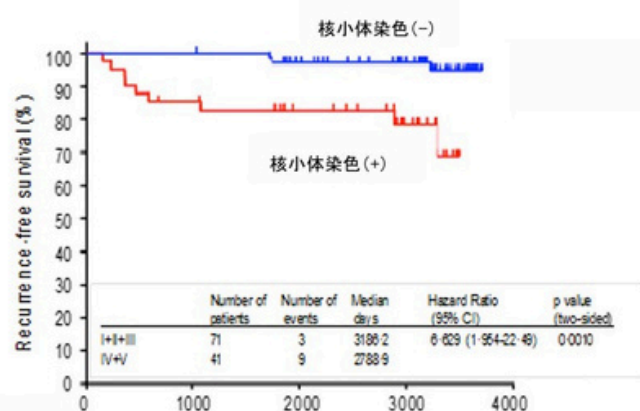
さらに悪性度が高く再発リスクも高いトリプルネガティブ乳がん（TNBC）ではどうかという検討をしました。トリプルネガティブ乳がん（TNBC）は術前に抗がん剤治療を実施する例が多いことから、CK2染色は手術組織ではなく外来での診断のための針生検組織で行いました。TNBCでは術前薬物治療でいかにがん細胞を消滅させるかがカギになります。標準的な化学療法（抗がん剤治療）では、術前化学療法を施行して手術をして病理検査をすると約40%の症例でがん細胞が全部消えています（著効例＝pCR）。術前化学療法で手術をしてpCRに持ち込めると、術後の再発が非常に少なくなります。最近ではpCRに持ち込める率をアップさせるために化学療法に免疫チェックポイント阻害薬を併用するようになりました。その結果pCR率は上昇して術後再発も少なくなりました。しかし、この免疫チェックポイント阻害薬は良いところばかりではなく、免疫関連有害事象という厄介な副作用があります。

これまでの抗がん剤の副作用では見られなかった内分泌系例えば甲状腺機能異常・副腎不全・1型糖尿病、脳神経系異常、心筋炎、血液機能異常など、抗がん剤治療を経験して来た多くの乳腺外科医が経験したことの無い副作用です。これらの副作用で亡くなった例の報告もあります。長期予後が判明している術前化学療法（15年位前の症例なので免疫チェックポイント阻害薬は併用していない）を施行したTNBCでCK2染色の解析をしてみると、CK2が染まらなかった症例（染色（-））では再発例がほとんどなく、無再発生存率も全生存率もCK2染色（+）例に比較し良好でした。術前化学療法が著効した（pCRに持ち込めた）例ではCK2が染まらなくても染まっても再発例はありませんでしたが中身はほとんどがCK2染色（-）で、逆に術前化学療法が効かなかった例ではほとんどがCK2染色（+）でした。また、CK2染色（-）群ではたとえ術前化学療法で著効しなくても（部分奏功、不変・増悪）CK2染色（+）例がどんどん再発していく中でCK2染色（-）例はほとんど再発していないという結果でした。この結果からはTNBCでは針生検検体でCK2染色（-）であれば、厄介な副作用がある免疫チェックポイント阻害薬を併用しなくても化学療法（抗がん剤治療）のみで著効に持ちこめる、あるいは著効でなかったとしても再発は少ない、CK2染色（+）例は化学療法のみでは不十分で免疫チェックポイント阻害薬の併用が必要かもしれないと考えられました。

これらの結果はあくまでも研究結果として得られたもので、残念ながらまだ臨床の現場で使えるものではありません。今後、CK2染色がオンコタイプDX検査と同等の判断能力があるか相関性を調べる検討が必要ですし、TNBCで免疫チェックポイント阻害薬併用例でのCK2染色の検討を行わなければなりません。一方、どこの医療施設（病院・検査ラボ）でもきちんと染色できるような染色条件の設定、公開が必要です。これらを一つ一つ解決し、薬機法（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律）をクリアして保険収載を目指していきたいと思います。今後の研究は、本間先生（福島県立医科大学生体物質研究部門）、橋本優子教授（福島県立医科大学病理病態診断学講座）、岡野舞子講師（福島県立医科大学乳腺外科）の支援を受け、星総合病院（長塚美樹・野水整＝乳腺外科、田畑憲一＝病理診断科）との共同研究として進めていきます。

本間先生は、30年前私が文部省（文部科学省になる前）のがん特別研究班の班員として召集されたとき研究班長の湯浅保仁先生（東京医科歯科大学教授）の研究室に在籍していて研究班のお世話をしてくださいました。その後福島県立医科大学医学部附属生体情報伝達研究所に異動され基礎研究と教育を担当されていました。私が10年ほど前福島県立医科大学で学生向けに特別講義をした折に講演を聞きにおいでになり、冒頭に述べたようなヒトのがんでCK2をみてみたいと相談されたのが共同研究のきっかけでした。（文責：野水 整）

無再発生存率



生存率

