

論文内容の要旨

Impact of IMP3 Expression on Chemotherapy Response and  
Prognosis in Triple-Negative Breast Cancer: A Retrospective  
Cohort Study

トリプルネガティブ乳がんにおける化学療法の反応および予後に対す  
る IMP3 発現の影響: 後ろ向きコホート研究

日本医科大学多摩永山病院 乳腺外科学分野

研究生 八木美緒

Journal of Nippon Medical School 掲載予定

## 【背景】

女性の9人に1人が乳がん罹患する時代となり、その罹患者数は全癌種の中で最も多い。罹患する女性のうち、40～60歳代が最多で、若くして罹患し、その命を落とす非常に恐ろしい疾患である。乳癌のサブタイプの中でもトリプルネガティブ乳癌（TNBC）は全乳癌の約15%程度を占め、内分泌療法や抗HER2療法などがいずれも無効で、一般的に予後不良である。抗がん剤治療を行っても効果が乏しく、激しい転帰をたどることも多い。

先行研究では、がん胎児タンパク質であるIMP3（IGF2 mRNA binding protein 3）を発現するTNBCが術前化学療法に耐性であり、予後不良であると述べられた。IMP3の発現増加は、腫瘍の攻撃性の増加や進行した臨床病期、遠隔転移、ステージ、および無病生存期間（DFS）の短縮と関連しているという報告もある。

しかしながら、近年のTNBCの治療の進歩はすさまじい。2020年頃からDosedense療法が一般的になり、2022年4月からは癌免疫療法が保険適用化し、実臨床でも使用可能となった。Dosedense療法は従来の3週間ごとに投与していた化学療法を2週間ごとに同容量で投与する方法であり、免疫療法はペンブロリズマブと化学療法を併用する方法である。これらの治療により、病理学的完全奏功（pCR）率の向上と予後改善が期待されている。これら新規治療とIMP3との関連性については未だ研究されていない。

## 【対象と方法】

2020年1月1日から2023年12月31日に、日本医科大学多摩永山病院で乳房の生検もしくは手術を受けた患者の病理組織標本からTNBCの患者を抽出し、その特徴とIMP3の発現、関連性を調査する。IMP3の陽性染色は、細胞質および/または細胞膜に見られる茶色の染色として定義し、Allred score (proportion score + intensity score)  $\geq 3$ 以上のIMP3発現は「陽性」と分類、残りの症例は「陰性」と定義した。

## 【結果】

患者は全40例でいずれも女性であった。初診時の年齢は40歳～91歳（中央値69.5歳）、観察期間は32～1302日（中央値667日）であった。全40例のうち5例は過去乳癌手術歴のある乳房内再発症例で、症例の内訳はc Stage I: 9例, II A: 17例, II B: 4例, III A: 1例, III B: 2例, III C: 5例, IV: 2例であった。

IMP3陽性は11/40例（27.5%）で認めた。術前化学療法（NAC）施行例は18例（IMP3陽性：7例/陰性：11例）で、レジメンの内訳は、Dosedense療法が10例（3例/7例）、3週ごとにアンスラサイクリン、タキサンを順次投与する従来の化学療法が3例（2例/1例）、免疫療法が3例（2例/1例）、ペバシズマブ+パクリタキセル投与が2例（0例/2例）であった。ペバシズマブ+パクリタキセル初回投与後、全身状態不良となりすぐに緩和ケアへ移行したStage 4の1例を除いて、全17例で検討した。

pCR達成率を、IMP3陽性・陰性別にレジメンごとに提示すると、Dosedense療法（2/3例, 67%・4/7例, 57%）、3週ごとのアンスラサイクリン、タキサンレジメン（0例, 0%・0例, 0%）、免疫療法（2/2例, 100%・1/1例, 100%）、ペバシズマブ+パクリタキセル（0例, 0%・0例, 0%）であ

り、IMP3 陽性群は NAC に対して耐性を示さなかった。

Ki67(%)の比較は、IMP3 陽性:平均値 46.3%・中央値 48.0%に対し、IMP3 陰性:平均値 40.5%・中央値 33.0%であった。Ki67 $\geq$ 40%と IMP3 陽性との関連性には有意差を認めないものの (p=0.119)、IMP3 陽性で Ki67(%)が高い傾向にあった。

IMP3 陽性 TNBC (11 症例)の平均 DFS は、追跡期間中央値 458 日間で 430 日(中央値 394 日)、IMP3 陰性 TNBC (29 症例)の平均 DFS は、追跡期間中央値 667 日間で 451 日(中央値 382 日)であった。IMP3 陽性と陰性の間で、DFS に差はなかった (p=0.413)。

#### 【考察】

TNBC は一般的に予後が悪いといわれているが、NAC で pCR となればその予後も比較的改善されうる。これまでの研究では IMP3 陽性 TNBC が NAC に抵抗性を示し、予後不良であると報告されていたが、今回の我々の研究では、IMP3 陽性 TNBC の明らかな NAC 抵抗性は認められなかった。以前の研究では、TNBC の治療選択の中に、Dosedense 療法や免疫療法は含まれておらず、本研究でもこれらの治療を除くと、いずれも pCR を達成しなかった。

これより、IMP3 陽性 TNBC であっても治療内容によっては、pCR 率が向上し、予後改善が期待できる可能性が示唆される。

TNBC では他の乳がんサブタイプよりもがん幹細胞 (CSCs) の割合が高く、再発や薬剤耐性、生存率の低下につながるとされている。また IMP3 は CSCs の機能に関与していると考えられている。Dosedense 療法は治療頻度を高めることでその治療効果を向上させ、免疫療法は免疫系を活性化してがん細胞を攻撃する能力を高める。

IMP3 は上皮間葉転換と浸潤性を促進するが、近年の進化した化学療法や免疫療法により、予後改善が期待できる可能性がある。

今回の私たちの研究では、初めて、IMP3 が必ずしも予後不良の決定的なマーカーにならない可能性を示した。

本研究の限界として、Dosedense 療法や免疫療法を受けた患者数が限られており、今後はより大規模な研究が求められる。また IMP3 や CSCs を標的とした新しい治療法の開発が TNBC の予後改善に寄与する可能性がある。

現在において、CSCs の複雑な性質と治療抵抗性のメカニズムの理解は未完であり、さらなる研究が必要である。