第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

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

日本医科大学大学院医学研究科　乳腺外科学分野
研究生　八木　美緒
Journal of Nippon Medical School, 2025;92(1).掲載予定

Triple negative breast cancer（TNBC）は全 BC の約 15%を占め、内分泌療法や抗 HER2 療法が無効で、一般的に予後不良である。先行研究では Insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 3（IMP3）の発現が増加した TNBC は術前化学療法に耐性を有し、予後不良であり、臨床病期の進行および無再発生存期間の短縮と関連していた。近年、治療薬の投与量を増加させる Dose-dense 療法や免疫チェックポイント阻害薬が投与可能となり、Pathological complete response（pCR）率および生存率の向上が得られるようになった。これら新規治療が投与された TNBC における IMP3 発現と予後との関連性に関してはまだ解析が進んでいない。申請者らは 2020 年 から 2023 年に日本医科大学多摩永山病院で治療された TNBC 症例における IMP3 の発現と予後との関連性を検討した。

対象は女性 BC 患者 40 例であった。年齢は 40～91 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 例の臨床病期の内訳は I：9 例、IIA：17 例、IIB：4 例、IIIA：1 例、IIIB：2 例、IIIC：5 例、IV：2 例であった。IMP3 は免疫組織化学染色により BC 細胞の細胞質または細胞膜での発現を調べ、陽性と陰性に分類された。IMP3 陽性は全 40 例中 11 例（27.5%）に認められた。術前化学療法施行例は 18 例（IMP3 陽性：7 例、陰性：11 例）、治療の内訳は Dose-dense 療法が 10 例（IMP3 陽性：3 例、IMP3 陰性：7 例）、非 Dose-dense 療法が 3 例（IMP3 陽性：2 例、IMP3 陰性：1 例）、免疫チェックポイント阻害療法が 3 例（IMP3 陽性：2 例、IMP3 陰性：1 例）、ベバシズマブ、パクリタキセル併用療法が 2 例（IMP3 陽性：0 例、IMP3 陰性：2 例）であった。pCR 率を治療内容別、IMP3 陽性・陰性別に検討した。pCR 率は Dose-dense 療法では IMP3 陽性で 67%（2／3 例）、陰性で 57%（4／7 例）、非 Dose-dense 療法では IMP3 陽性、陰性ともに 0%、免疫チェックポイント阻害薬では IMP3 陽性、陰性ともに 100%、ベバシズマブ、パクリタキセル併用療法では IMP3 陰性のみで 0%であり、IMP3 発現と術前化学療法の奏効率との間に関連性は認められなかった。増殖能の指標である Ki67 標識率は全 40 例中 IMP3 陽性例の平均値 46.3%、中央値 48.0%、IMP3 陰性例の平均値 40.5%、中央値 33.0%で、IMP3 陽性例で Ki67 標識率が高い傾向にあった（統計学的有意差なし）。IMP3 陽性 11 例の無再発または無増悪生存期間は、観察期間中央値 458 日で平均値 430 日、中央値 394 日、IMP3 陰性 29 例のそれは観察期間中央値 667 日で平均値 451 日、中央値 382 日であり、IMP3 発現と生存期間との間に有意な関連性は認められなかった 。

第二次審査では、予後予測因子として IMP3 を選択した理由、Dose-dense 療法と免疫チェックポイント阻害療法での IMP3 発現の予後への影響の相違、IMP3 発現による治療法の選択の可能性、病理組織学的特殊型での IMP3 発現、Dose-dense 療法の副作用、などに関する質疑応答が行われ、いずれも的確な回答が得られた。

本研究は TNBC において予後不良因子と考えられてきた IMP3 発現が新規治療法が投与された場合必ずしもそうならない可能性を示唆するもので、IMP3 の役割のさらなる解析へ向けての重要なエビデンスとなる。

以上より、学位論文として十分に価値があると認定した。