

エストロゲン依存性乳癌と内分泌療法

北海道大学病院 乳腺外科 教授 山下 啓子

はじめに

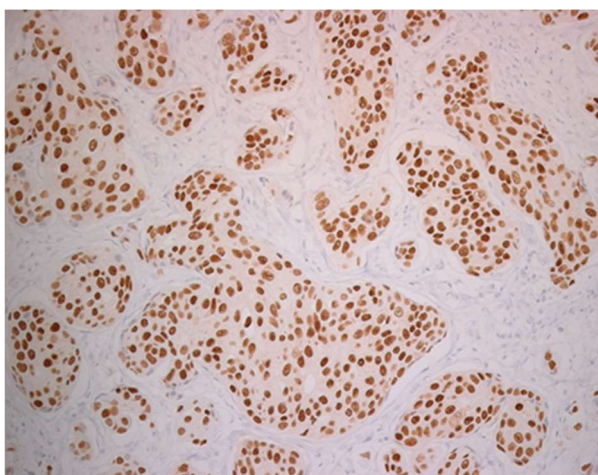
乳癌の遺伝子発現プロファイル解析によるとエストロゲン受容体 (estrogen receptor; ER) 陽性乳癌と ER 陰性乳癌ではプロファイルが大きく異なり、発生・進展のメカニズムが異なると考えられている¹⁾。乳癌のエストロゲン依存性は乳癌細胞でホルモン受容体 (ER とプロゲステロン受容体 (progesterone receptor; PgR)) の少なくともどちらかが発現していることを前提とする。日本では現在、乳癌の罹患率のピークがある 40 歳代 (閉経前) では 9 割が、60 歳代 (閉経後) では 8 割が ER 陽性乳癌である^{2,3)}。日本人女性の乳癌の罹患率は最近 20 年間でいずれの年齢層においても約 3 倍増加しているが、最近の増加分のほとんどは ER 陽性乳癌が占めている^{2,3)}。

ER 陽性乳癌は、エストロゲンが乳癌細胞の ER に結合することによりエストロゲン依存性に増殖・進展する。乳癌の内分泌療法 (ホルモン療法) はエストロゲン-ER を標的とする分子標的治療であり、1896 年の Beatson による卵巣摘出術以来の歴史を持つ。内分泌療法はホルモン受容体陽性乳癌に対して、①卵巣や末梢組織でのエストロゲン産生を抑制する、または②ホルモン受容体の機能を修飾することにより乳癌細胞へのエストロゲンの作用を阻害する、を基本概念としている。なお、本稿で用いている ER はすべてエストロゲン受容体アルファ (ERα) である。

Key words : 乳癌、エストロゲン受容体、内分泌療法

乳癌組織におけるホルモン受容体の発現

乳癌組織におけるホルモン受容体の発現は現在、免疫組織化学法で評価している。



乳癌組織におけるエストロゲン受容体 (ER) の発現 (免疫組織化学法) ほぼすべての癌細胞の核に ER 染色陽性である。

乳癌におけるホルモン受容体の発現量 (乳癌細胞における ER/PgR 陽性細胞率) は症例により様々な分布を示し 0%から 100%まで連続的に存在する。現在、陽性細胞率 1%以上をホルモン受容体陽性と定義している。乳癌組織の ER の発現量は内分泌療法の奏効性や予後などの生物学的特性に関与すると考えられている。

ER 陽性の浸潤癌においては ER の陽性細胞率は 1%から 100%まで連続的に存在するが、*atypical ductal hyperplasia* などの前癌病変や *low grade* の非浸潤性乳管癌ではほぼすべての癌細胞が ER 陽性を示す。ER 陽性乳癌における ER の発現調節については ER 遺伝子のメチル化や ER 蛋白のユビキチン化による分解、マイクロ RNA による発現調節などが報告されている。

最近、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析により、癌の進展経過とともに遺伝子変異が積み重なり幾つものサブクローンが形成されることが示されている⁴⁾。すなわち乳癌組織の癌細胞は均一ではなく、個々の癌細胞で癌の進行とともに異なる遺伝子変異が生じて *heterogeneity* のあるサブクローン集団となる。サブクローンによっては生じた遺伝子変異により ER の発現が低下した細胞が出てくるのではないかと、また ER 陽性細胞率が低いほど *heterogeneity* が高く内分泌療法に対する感受性が低下するのではないかと推測している。

luminal A 乳癌と luminal B 乳癌

ER 陽性乳癌を luminal 型乳癌 (またはルミナルサブタイプ) と呼ぶことがある。2000 年、Perou らは乳癌組織における網羅的遺伝子発現解析 (遺伝

子発現プロファイル解析)を行い、内因性サブタイプ (intrinsic subtype) 分類を提唱した⁵⁾。その後改良が加えられ、50 遺伝子の発現プロファイル (PAM50) で内因性サブタイプ分類が可能であることが報告された⁶⁾。現在、内因性サブタイプ分類には通常、PAM50 が用いられており、ER 陽性乳癌のほとんどは luminal A あるいは luminal B サブタイプに分類される。臨床的には、luminal A サブタイプは増殖が遅く予後良好であり、luminal B サブタイプは luminal A サブタイプに比べて増殖が速く予後不良である。さらに、日常臨床で使われている ER, PgR, HER2, Ki67 の免疫組織化学法による評価で ER 陽性乳癌を luminal A と luminal B に分類する検討がなされた。2017 年の St. Gallen のコンセンサスでは、免疫組織化学法の評価による薬物療法の選択に則ったサブグループ分類として、ER 陽性 HER2 陰性乳癌を luminal A-like と luminal B-like と中間型に分けている⁷⁾。補助薬物療法 (adjuvant therapy) として、luminal A-like には内分泌療法単独を、luminal B-like には内分泌療法に加えて化学療法の適応が推奨されている。

乳癌の内分泌療法の概念

内分泌療法はホルモン受容体陽性乳癌に対して、①卵巣や末梢組織でのエストロゲンの産生を抑制する、または②ホルモン受容体の機能を修飾することにより乳癌細胞へのエストロゲンの作用を阻害することを基本概念とする、エストロゲン-ER を標的とした分子標的治療である。そのため重篤な副作用の頻度が低く、ホルモン受容体陽性乳癌では非常に有効率が高い。ホルモン受容体陽性乳癌においては、再発予防目的の術後薬物療法および進行再発乳癌に対する治療ともに第 1 選択として行われる。

エストロゲンは乳腺以外にも子宮、骨、肝 (脂質代謝)、心血管系、中枢神経系などで重要な役割を果たし幅広い生理作用を持つ (表)。エストロゲンの作用はエストロゲンの標的臓器 (細胞) に存在する ER を介して発揮される。ER は主に核内に存在し、エストロゲンが ER に結合すると、ER は二量体となり標的遺伝子のプロモーター領域のエストロゲン応答配列 (estrogen response element) に結合して標的遺伝子の転写を活性化する。ER は転写因子であり、この作用は genomic action と呼ばれる。ER の転写調節には転写共役因子 (転写活性化因子、転写抑制因子) の関与も重要である。PgR は

エストロゲンにより ER を介して誘導されるエストロゲン応答遺伝子 (ER の標的遺伝子) のひとつである。

内分泌療法薬の組織特異性

ER の存在部位	SERM		アロマターゼ 阻害薬	理想的
	タモキシフェン	ラロキシフェン		
乳腺	AE	AE	AE	AE
子宮内膜	E	AE	AE	AE
膣	AE	AE	AE	E
骨	E	E	AE	E
心血管系	E	E	AE	E
肝 (脂質代謝)	E	E	AE	E
中枢神経系 (視床下部—下垂体)	AE	AE	AE	E
中枢神経系 (海馬)	E	E	AE	E

E ; エストロゲン作用, AE ; 抗エストロゲン作用

乳癌の代表的な内分泌療法

1) 閉経前乳癌に対する卵巣機能抑制

エストロゲン産生の抑制として、閉経前女性に対しては卵巣機能抑制が行われる。卵巣機能抑制には外科的卵巣摘出および卵巣照射と LH-RH (luteinizing hormone releasing hormone) アゴニストによる方法がある。LH-RH は、視床下部より分泌され下垂体に作用し、下垂体からの LH (luteinizing hormone)、FSH (follicle stimulating hormone) などの性腺刺激ホルモンの分泌を促す。LH-RH アゴニストが投与されると LH-RH を高濃度持続的に供給し、下垂体 LH-RH レセプターが占拠され LH、FSH の放出が一過性に亢進するが、その後 LH-RH レセプターの取り込みと分解が亢進してレセプターの数が増減し、投与後 4 週までには LH、FSH の分泌が強く抑制される。このため、卵巣からのエストロゲン分泌が抑制され、血清エストロゲン値は閉経後のレベルに低下し無月経となる。

2) アロマターゼ阻害薬

閉経後女性では卵巣機能が低下して脂肪などの末梢組織が主なエストロゲン産生源となる。末梢組織でのエストロゲンは、副腎由来のアンドロゲンが末梢組織でアロマターゼによりエストロゲンに変換されることにより産生される。アロマターゼは乳癌組織の主に脂肪細胞や間質の線維芽細胞などでも発現するため、閉経後で血中エストロゲン濃度が低くても、乳癌組織内ではエストロゲンが産生されていると考えられている。

現在、閉経後ホルモン受容体陽性乳癌の術後内分泌療法の第1選択として、アロマターゼ阻害薬の5年投与が推奨されている⁸⁾。アロマターゼ阻害薬の投与により血中エストロゲン濃度はほぼ0となるため、エストロゲンの標的臓器に対してエストロゲン作用が発揮できず、これが正常組織においては副作用として発現する。特に、長期のエストロゲン低下による骨粗鬆症および虚血性心疾患に対する影響が指摘されている。その他、アロマターゼ阻害薬の主な副作用として関節痛や筋肉痛がある。

3) SERM (selective estrogen receptor modulator ; 選択的エストロゲン受容体機能調節物質)

SERMはエストロゲンがERに結合する部位(ERのligand binding domain)と同じ部位に結合してエストロゲンがERに結合するのを競合阻害する薬剤であり、ERが存在するエストロゲンの標的臓器によりエストロゲン作用と抗エストロゲン作用を種々の割合・程度で発現する(表)。現在、タモキシフェン、トレミフェンが乳癌の治療薬として、またラロキシフェンが骨粗鬆症の治療薬として使用されている。

術後薬物療法としてのタモキシフェンの5年投与の有用性はEarly Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) によるメタ解析の結果に要約されている⁹⁾。これによると、①ER陽性乳癌に対してタモキシフェン5年投与により最初の10年間の再発率を有意に低下させる(0~4年間で47%、5~9年間で32%)、②タモキシフェンの予後改善効果は、ER陽性乳癌において、ER、PgRの発現レベル、年齢、リンパ節転移の有無、化学療法施行の有無にかかわらず認められる、と報告されている。一方、子宮内膜癌は、55歳以上の女性において15年間の発生率はタモキシフェン5年投与群3.8%、コント

ロール群 1.1%であった。また、血栓症に伴う脳血管疾患が問題となる。その他、ほてりなどの更年期症状、および閉経前症例においては月経異常、無月経などの副作用がある。

4) SERD (selective estrogen receptor degrader ; 選択的エストロゲンレセプター機能抑制物質)

SERD は ER に結合するが SERM と異なりエストロゲン作用を持たない pure antiestrogen である。SERD は ER を分解させ、エストロゲンが ER に結合するのを競合阻害し、ER の二量体化を阻害する。これら ER に対する作用により ER が標的遺伝子の ERE に結合できず、さらに ER 蛋白の発現低下もきたす。これまで唯一フルベストラントが開発され使用されている。これまで、ER 陽性閉経後進行再発乳癌の二次以降の内分泌療法薬として 2011 年に承認され使用されていた。最近、内分泌療法未治療の ER 陽性閉経後進行再発乳癌の一次治療におけるアロマターゼ阻害薬とフルベストラントの比較の臨床試験が行われ、フルベストラントがアロマターゼ阻害薬に比べて有意に無増悪生存期間を延長したことが報告された¹⁰⁾。現在、フルベストラントは ER 陽性閉経後進行再発乳癌の一次内分泌療法薬としても使用されている。

内分泌療法薬と新規分子標的薬の併用

乳癌の内分泌療法は、これまで内分泌療法単独で行うことを基本としており、進行再発乳癌においては内分泌療法を順次変更する逐次内分泌療法を行ってきた。内分泌療法抵抗性のメカニズムにおいて、PI3K (phosphoinositide 3 kinase) /AKT/mTOR (mammalian target of rapamycin) 経路の活性化が重要であることが報告されていたが、最近、非ステロイド性アロマターゼ阻害薬抵抗性の転移乳癌において、mTOR 阻害薬 (everolimus) とステロイド性アロマターゼ阻害薬を併用する治療が有効であるとの臨床試験¹¹⁾の結果が報告され、現在、臨床でも用いられている。また、PI3K 阻害薬も開発中である。

一方、エストロゲン応答遺伝子の一つである cyclin D はエストロゲン依存性増殖に重要な因子である。細胞周期の G1 期から S 期に促進する cyclin

D/CDK (cyclin dependent kinase) 4/CDK6/Rb 経路を阻害することにより、特に ER 陽性乳癌の増殖が抑制されることが基礎研究において示されていた。最近、この経路を阻害する薬剤として CDK4/6 阻害薬が 3 剤開発されている。ER 陽性転移乳癌において、アロマターゼ阻害薬やフルベストラントに CDK4/6 阻害薬を併用することにより、内分泌療法単独より有意に無増悪生存期間が延長したことが示されている。

その他、HDAC 阻害薬である entinostat も開発中である。

おわりに

ER 陽性 HER2 陰性乳癌の予後には、癌の広がり (heterogeneity ; リンパ節転移、腫瘍径など)、生物学的特性 (grade、ホルモン受容体や Ki67 の発現量など)、そして宿主要因 (閉経状況や年齢、合併症など) と治療法が関与すると考えられる。最近、2433 例の乳癌症例について 173 遺伝子の体細胞変異と予後について検討した報告がなされた。今後、乳癌組織の遺伝子発現による分類だけでなく、遺伝子変異解析による層別化 (genome-based stratification) に基づく治療法が開発されるかもしれない。

【引用文献】

- 1) Cancer Genome Atlas Network: Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 490: 61-70, 2012
- 2) Yamashita H, et al: Estrogen receptor-positive breast cancer in Japanese women: trends in incidence, characteristics, and prognosis. *Ann Oncol* 22: 1318-1325, 2011
- 3) Kurebayashi J, et al: Clinicopathological characteristics of breast cancer and trends in the management of breast cancer patients in Japan: Based on the Breast Cancer Registry of the Japanese Breast Cancer Society between 2004 and 2011. *Breast Cancer* 22: 235-244, 2015
- 4) Nik-Zainal S, et al: The life history of 21 breast cancers. *Cell* 149: 994-1007, 2012
- 5) Perou CM, et al: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406: 747-752, 2000
- 6) Parker JS, et al: Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 27:1160-1167, 2009
- 7) Curigliano G, et al: De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 28: 1700-1712, 2017
- 8) 科学的根拠に基づく診療ガイドライン1. 治療編 2015年版、日本乳癌学会(編)、金原出版、東京、2015
- 9) Davies C, et al: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 378: 771-784, 2011
- 10) Robertson JFR, et al: Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 388: 2997-3005, 2016
- 11) Baselga J, et al: Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 366:520-529, 2012