

背景

乳がんの中でもホルモン受容体ERαや治療標的となるHER2を持たないトリプルネガティブ乳がん（TNBC）は比較的予後不良である。一方、乳がんではステロイドホルモンが乳がん組織中で産生、変換される。ステロイドホルモン受容体の一種であるグルココルチコイド受容体（GR）は間質にも発現している。がん関連線維芽細胞（CAF）は腫瘍微小環境に影響しがんと免疫細胞と協調して腫瘍形成を促進するため、ステロイドホルモンがCAFに影響して腫瘍形成を促進している可能性がある。in vitroの実験やホルモン受容体の発現がCAFの機能に影響する報告はいくつかあるものの（A Eigentler et al. 2024）、乳がん組織中のホルモン濃度を定量した報告、またCAFとの関係を示す報告はほとんどない。

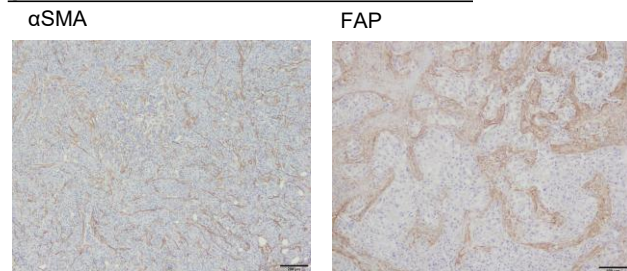
目的

ステロイドホルモンによるCAF活性化、またそのCAFが腫瘍微小環境に与える影響を明らかにする

方法

- ✓ 乳がんTNBC検体37症例
- ✓ LC-MS/MSによりステロイドホルモンを測定（あすか製薬メディカルに委託）
- ✓ CAFマーカーαSMA, FAP, リンパ球マーカーCD3, CD4, CD8, TOX, Foxp3, ホルモン受容体マーカーGR, ERβ, ARを免疫染色し評価
- ✓ 倫理委員会から承認済み

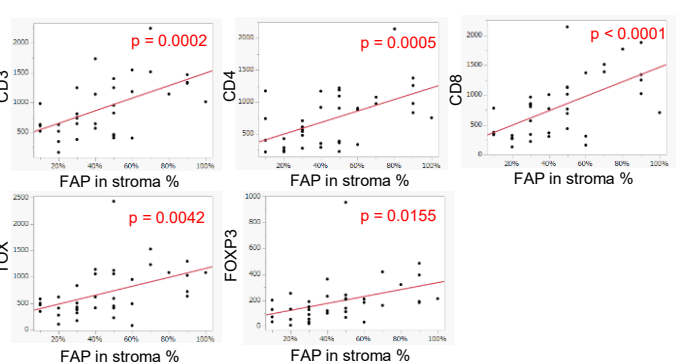
結果1 免疫染色と臨床病理学的因子



臨床病理学的因子	αSMA/stroma positive - negative	FAP/stroma positive - negative
年齢	60.65 - 63.15	66.83 - 57.42
p value	0.6146	0.0514
術前化学療法 %	64.71 - 55.00	61.11 - 57.89
p value	0.7384	1.0000
閉経後 %	58.82 - 85.00	83.33 - 63.16
p value	0.1363	0.2691
腫瘍計 20mm< %	82.35 - 65.00	77.78 - 68.42
p value	0.2876	0.7140
pT T1< %	64.71 - 50.00	72.22 - 42.11
p value	0.5085	0.0991
pN %	29.41 - 20.00	38.89 - 10.53
p value	0.7034	0.0625
pStage pII B, III, IV %	76.47 - 50.00	77.78 - 47.37
p value	0.1734	0.0911
核グレード G3 %	50.00 - 42.11	50.00 - 41.18
p value	0.7397	0.7380
組織学的グレード G3 %	43.75 - 42.11	44.44 - 41.18
p value	1.0000	1.0000
リンパ管侵襲 %	52.94 - 40.00	50.00 - 42.11
p value	0.5174	0.7459
脈管侵襲 %	70.59 - 35.00	61.11 - 42.11
p value	0.0489	0.33
Ki-67 50.5≤ %	64.71 - 36.84	72.22 - 27.78
p value	0.1811	0.0184
遠隔転移再発 %	11.76 - 25.00	16.67 - 21.05
p value	0.4165	1.0000

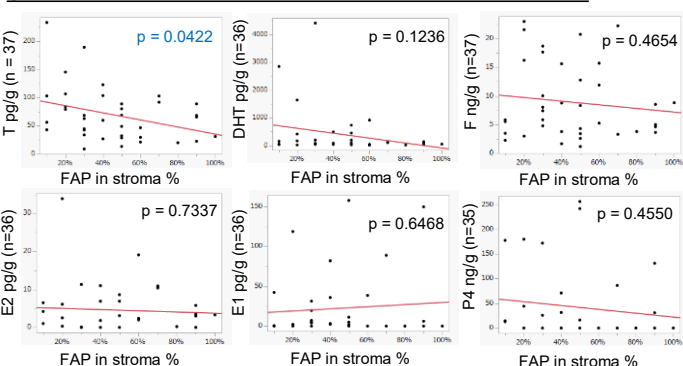
CAFのFAP発現はがん細胞の増殖マーカーと有意に相関し、悪性度と相関傾向にある

結果2 FAP発現とT細胞との関係

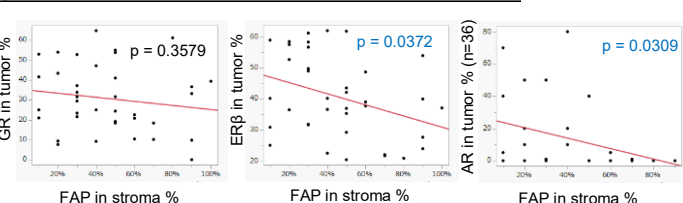


CAFのFAP発現はT細胞, 疲弊T細胞, Tregと相関する

結果3 FAP発現とステロイドホルモンの関係



結果4 FAP発現とホルモン受容体の関係



CAFのFAP発現はテストステロン量と逆相関しがん細胞のAR発現, ERβ発現と逆相関する

考察

皮膚がんではアンドロゲン受容体（AR）シグナルの減弱がFAP発現を促進することが報告されている（A Clocchiatti et al. 2018）。間質におけるホルモン受容体の発現解析や公開されているscRNA-seqの解析を行い、CAFにおけるARの活性化の有無や、アンドロゲンが働いた細胞とがん悪性化との関係について明らかにしたい。またFAP発現は免疫抑制的に働く報告がいくつかあり、Foxp3陽性Tregが集積し、CD8陽性T細胞の機能を抑制することが乳がん（A Costa et al. 2018）や胃がん（R Wei et al. 2025）などで明らかになっている。本研究ではリンパ球とともに疲弊マーカー、TregマーカーがFAP発現と有意に相関していた。乳がんにおいてFAP発現が免疫の機能を抑制するかどうかは、今後免疫チェックポイント阻害剤治療を行った患者検体を用いた検討により明らかにしたい。

