

## 総 説

### 乳癌における多遺伝子診断法の開発と臨床応用

直居 靖人<sup>\*1</sup>, 綱島 亮<sup>2</sup>, 加藤 千翔<sup>1</sup>

<sup>1</sup>京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・乳腺外科学

<sup>2</sup>りんくう総合医療センター

### Development and Clinical Application of Multigene Assays for Breast Cancer

Yasuto Naoi<sup>1</sup>, Ryo Tsunashima<sup>2</sup> and Chikage Kato<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrine and Breast Surgery,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

<sup>2</sup>Rinku General Medical Center

## 抄 録

癌研究において重要なテーマは「再発予測」及び「薬剤感受性予測」である。多遺伝子診断法は乳癌分野においてこれら原発巣の多数遺伝子発現値を用いて高精度に予測し得る診断技術として独自に発展し、まずは乳癌の再発予測法において臨床応用された（米国OncotypeDX<sup>®</sup>、欧州Mammaprint<sup>®</sup>）。これらはLuminal type早期乳癌の原発巣における数十個の再発関連遺伝子の発現パターンを解析し、再発リスクをHigh/Lowに分類する予測モデルである。術後化学療法の適応を判断するのに有用とされる。RNA発現値を用いる理由は、DNA配列と比して網羅的解析の際に1) DATA量が小さくPC負荷が少ない事 2) 値のダイナミックレンジが広くマーカーを同定しやすい事 3) 個人情報レベルが低い事 4) セントラルドグマで下流であり臨床を反映しやすい事等が挙げられる。将来的には各種感受性予測法や晩期再発予測法等の複数の診断法を患者一人一枚の全遺伝子発現値ファイル（CELファイル）を用いて一度にWeb診断する効率的な癌個別化医療の実現を目指している。本稿では筆者が開発した国産初となる多遺伝子診断法Curebest™ 95GCを中心にその開発法と思考過程を紹介する。

キーワード：多遺伝子診断法, Curebest™ 95GC, 再発予測, マイクロアレイ, 乳癌。

## Abstract

Multigene assays have been independently developed in the research field of breast cancer, and were first clinically applied in breast cancer recurrence prediction methods (OncotypeDX<sup>®</sup>, Mammaprint<sup>®</sup> etc.). These are predictive models that analyze the gene expression patterns of dozens of recurrence-related genes in the primary tumor of luminal type early breast cancer and classify the recurrence risk into High/Low. It

令和4年9月22日受付 令和4年10月12日受理

\*連絡先 直居靖人 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

naoi@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.131.11.891

is considered useful in determining the indication for postoperative chemotherapy. The reasons for using RNA expression values are 1) small amount of data and low PC load 2) wide dynamic range of values and easy identification of markers 3) low level of personal information and 4) downstream in the central dogma, etc. In the future, multiple diagnostic methods such as chemo sensitivity prediction method and late recurrence prediction method are diagnosed at once using the total gene expression value file (CEL file) for each patient. We aim to realize such efficient personalized cancer medicine. In this paper, we introduce the development method and thinking process, focusing on the multigene diagnostic method: Curebest™ 95GC developed by the author.

**Key Words:** Multigene assay, Curebest™ 95GC, Breast cancer, Recurrence prediction, Microarray.

## 1. 多遺伝子診断法における 人種間普遍性の確認

### 1-1 欧州発の多遺伝子診断法 GGI (genomic grade index) の検証

最初に国産多遺伝子診断法の開発にあたりまず必要なのは、多遺伝子診断法の「人種間普遍性の確認」であった。そこで我々は研究の初期にベルギー発の乳癌原発巣の97遺伝子発現値を用いた病理Grade及び再発・感受性予測法「GGI」を解析して、それらが日本人乳癌においても問題なく普遍的に使用し得る事を確認した<sup>1)</sup>。本研究の目的は日本人コホートにおけるGGIの価値を検証することである。GGIの独立したValidation setとして、再発予測能の検証用に日本人乳癌105例(ER+/N-, 術後ホルモン療法のみ施行)を用意した。また化学療法感受性予測能の検証用に、術前化学療法(NAC)にて治療した日本人乳癌のNAC前に採取したVAB腫瘍生検サンプル(n=84)を用意した。各々マイクロアレイDATAを作成しGGIを解析した。GGI-Highに分類された患者群は、GGI-Lowに分類された患者群よりも、有意に術後10年無再発生存率が低く(55% vs 88%,  $P < 0.001$ )、有意にNAC後の病理学的完全奏効(pCR)率が高かった(31.9% vs 10.8%,  $P = 0.022$ )。本研究にてGGIの人種間普遍性が示された。

### 1-2 米国発の多遺伝子診断法PAM50の検証

次に我々は米国発の乳癌原発巣の50遺伝子発現値を用いた多遺伝子診断法によるIntrinsic

Subtype分類法「PAM50」を解析して、日本人乳癌においても普遍的に使用し得る事を確認した。文献2)は我々の長年にわたる日本人乳癌を対象にしたPAM50研究の集大成になる。本研究では、米国で開発された「PAM50」Subtype分類法の術前化学療法(NAC)感受性予測能について検証した。NAC(P-FEC)で治療したER陽性日本人乳癌124例を対象に検証した。NAC前に得られた腫瘍生検標本は、PAM50及び免疫組織化学(IHC)の2法により各Subtypeに分類された。PAM50-Subtypeのうち、PAM50-Luminal Aは最も低いpCR率(1.9%)を示し、多変量解析はPAM50-Luminal Aが独立した最も有意水準の高いpCR予測因子であることを示した( $P = 0.031$ )。IHC-Luminal AはpCRと有意に相関しなかった。またER陰性乳癌と同様に、ERレベルが低い(1~9%)乳癌の多くはHER2 typeもしくはBasal typeであり、ERレベルが高い( $\geq 10\%$ )乳癌よりNAC感受性が高いことが示された。本研究にてPAM50の人種間普遍性が示された。

他には我々は文献3)にて「TP53 mutation signature」の人種間普遍性を確認した。これら一連の研究文献1) 2) 3)からは、個々の遺伝子変異・発現等においては人種間差が散見されるものの、多数遺伝子を対象にSignatureとして大まかな傾向をHigh/Lowにてシンプルに分けて診る際には、人種間格差は無視し得るほど小さいことがわかった。

## 2. 国産多遺伝子診断法の開発 ：再発予測法

### 2-1 早期再発予測法 Curebest™ 95GC

関連特許 乳癌の予後の検査方法

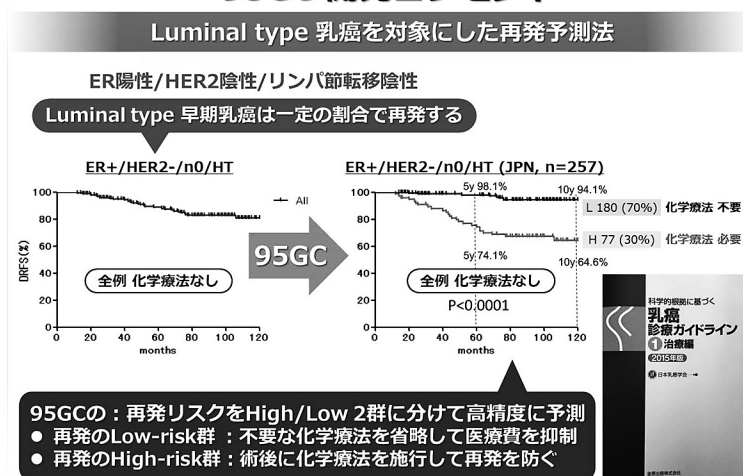
：2011-223957, 2010年4月

上記のような人種間普遍性の確認を経て、国産初となる多遺伝子診断法による乳癌術後再発予測法「95GC」の開発に臨んだ。95GCはLuminal type早期乳癌を対象にした再発予測法であり、術後再発リスクをLow-risk/High-risk及び100点満点のScoreにて診断する。再発のHigh-risk群(51-100点)には術後化学療法を施行し、Low-risk群(0-50点)にはホルモン単剤治療を施行するというオーダーメイド医療を提供する(図1,2)。95GCの開発においては、欧米人Training set 549例の乳癌原発巣(ER+/N-, 抗癌剤未使用)における約2万遺伝子の発現値を、マイクロアレイを用いて網羅的に再発群(167例)と非再発群(382例)で比較し、95個の最も有意水準が高く再発に関係するオリジナルの遺伝子群を同定し、それを用いた数学的診断法を開発した<sup>4)</sup>。遺伝子を何個使うべきかの検討においては、図3グラフ横軸において遺伝子を有

意差順に並べて、その数を増やしていった結果、縦軸の再発予測精度(AUC of ROC curve)が遺伝子数95で最高に達したため95遺伝子の使用を決定した。それ以上遺伝子数を増やしても有意水準の低い遺伝子が増えることでかえって予測精度は下がっていくという現象がみられた(Naï's peak)。次に独立したValidation setとして105例の日本人乳癌DATA(ER+/N-, 術後ホルモン療法のみ施行)を用いし、95GCの再発予測能を検証した。95GCにより105例を10年無再発生存率93%のLow-risk群(n=61)と、53%のHigh-risk群(n=44)の2群に分類することができた(P=8.6e-7)。本研究により95GC Low-risk群に分類される患者は抗癌剤未使用であっても再発率は低く、比較的安全に術後化学療法を省略し得る事が示された。

ここで95GCの開発時にこだわった事は、より高精度な予測法とするために1) 当代の最多症例数を解析する事、2) ヒト全2万遺伝子数を解析すること、3) 疾患関連遺伝子群を直接選ぶこと、4) 多次元アルゴリズム(BGA: Between Group Analysis等)を採用すること、5) 検査後に全2万遺伝子発現値dataを残して将来の改善に備えること、6) 公共DATAを使用した

## 95GC 開発コンセプト



Naï, Noguchi, Shimazu, et al. Cancer Science 2021;112(4):1369-1375.

図1

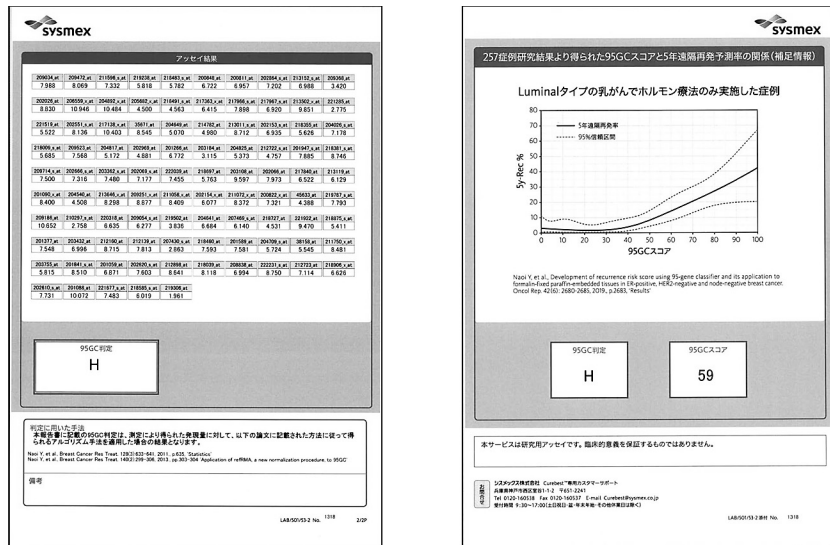


図2：本症例は95GC score 59にて再発のHigh risk「H」と判定された。グラフより5年後の遠隔再発率は約16%であることがわかる。

### Curebest™ 95GC 開発法

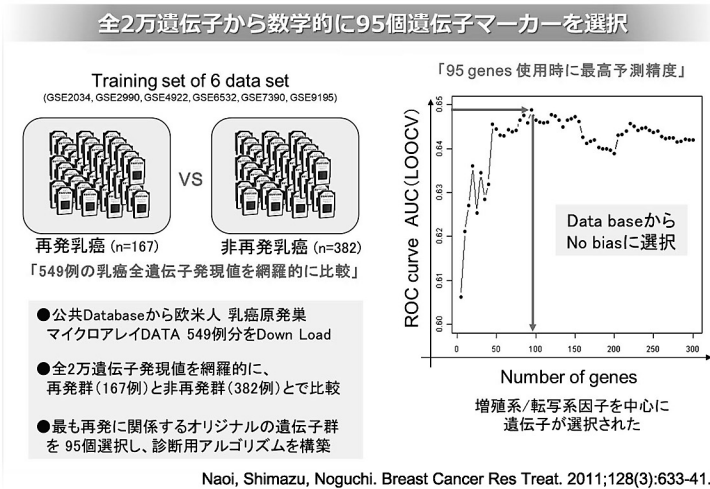
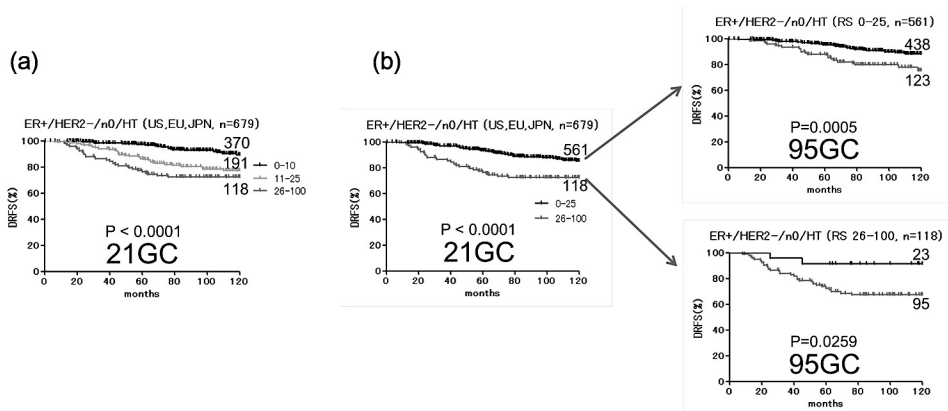


図3

Training & Validationで開発コストを下げることに、の6法である。その結果、過去に殆ど研究対象になっていない増殖関連遺伝子群及び転写関連遺伝子群により構成される95 gene setが同定された。その95 gene setはOncotypeDX等の既存のMGAと殆ど重複していないが、数学的に

は最良の遺伝子セットであると思われた。つまりヒト全2万遺伝子のうち、過去に研究対象となりPubmed等で検索し得る乳癌関連マーカーは約1000~2000に過ぎない。残る大多数の遺伝子に大切なマーカーがまだ存在すると思われる。それを効率よく見つける手法が上記の6法であ



Naoi, Noguchi, Shimazu, et al. Cancer Science 2021;112(4):1369-1375.

図4

### Curebest™ 95GC の実運用 (2013年~)

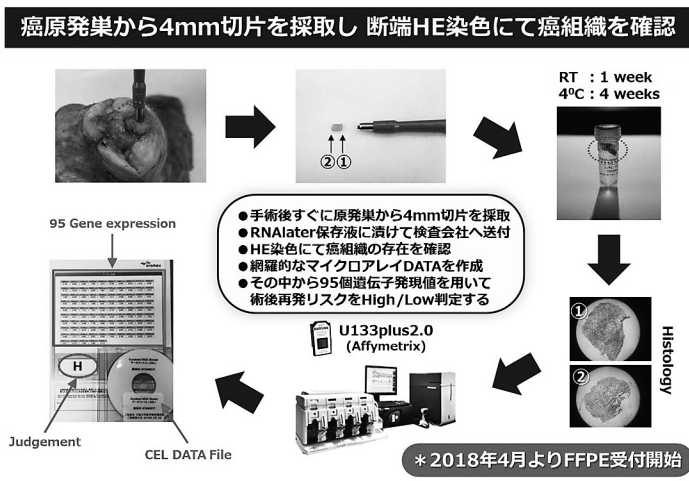


図5

る。全遺伝子を解析するにはDNAよりもDATA量がコンパクトなRNA（発現値）が適しているという訳である。このような新しい複数遺伝子マーカーの選び方は客観的かつ科学的であることから、今後も上記の6法に留意すればあらゆる医学分野において最も高精度な疾患マーカーを開発し得ると思われる。

95GCは現在まで一連の Independent valida-

tion studiesにて高い再発予測能を証明してきた。2021年にCurebest 95GCは国内257例の後ろ向き解析<sup>5)</sup>、及び国内5施設検証<sup>6)</sup>にて、Luminal type早期乳癌における高い再発予測能を示した。また同年の米国多施設検証においては、95GCはOncotypeDXがIntermediate-riskと判定した患者群をさらにHigh-risk群とLow-risk群に有意に分類することが示された<sup>7)</sup>。これは

## 多遺伝子診断法の 将来展望

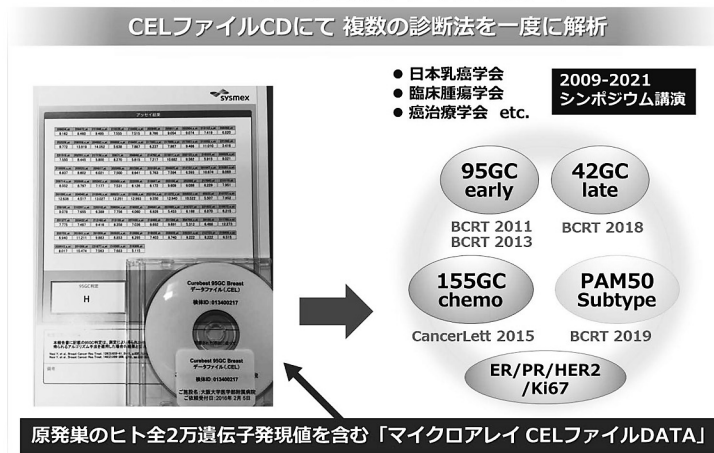


図6

2013年に行われた公共dataにおける459例を対象にした同様の検証結果<sup>8)</sup>が米国にて再現された事になる。近年では OncotypeDX (21GC) RS0-25, RS26-100の各群の再発予後を各々有意に2群に分け得る事も期待されている (図4)。

同年の予後を前向きに検証した国内7施設登録研究においては, Curebest 95GCの高い再発予測能と High-risk 群への予後改善の意味での化学療法の上乗せ効果が示された (日本乳癌学会 2021, 2022)。ここでは殆ど化学療法を省略した Low-risk 群における術後5年遠隔無再発生存率は 98.0%であり, 文献5) 6) 同様の好成績であった。現在 Curebest 95GCは凍結・冷蔵・FFPE (パラフィン) 検体全てに対応している。

95GCは2014年に日本乳癌学会のガイドラインに掲載され, 日本国内における臨床の使用が可能になった (図5)。現在日本国内の主な120病院にて契約・使用されている。また95GC検査後にはヒト全2万遺伝子の発現値データを収載した“CEL file”というdata CDを用いて, 後述する化学療法感受性予測法23GC<sup>9)</sup>, Luminal type 乳癌の術前化学療法後の再発予測法155GC<sup>10)</sup>, 腋窩LN転移予測法GNI<sup>11)</sup>, 及び晩期再発予測法42GC<sup>12)</sup> など他の多遺伝子診断法も計算可能であ

る (図6)。このようにCurebest 95GCは単なる再発予測法にとどまらず, 全遺伝子DATAを残すことで他診断法にも適応し得る高い拡張性を有している。

### 2-2 晩期再発予測法 42GC

関連特許 乳癌晩期再発予測法

: 2018-77986, 2018年4月

95GCで早期再発予測法を確立した我々が次に臨んだのは, 晩期再発予測法であった<sup>12)</sup>。近年ER陽性乳癌の診療においては, ホルモン延長療法 (術後10年間) が導入され, その適応患者を正確に選択するための, 術後5年以降の晩期再発予測法を開発する必要があった。我々は, 早期および晩期再発乳癌間の遺伝子発現パターンの差に着目し, オリジナルの晩期再発予測法42GCを開発した。Training set 779例において早期および晩期再発乳癌において, マイクロアレイにて発現パターンが異なった42個の遺伝子を用いて, 晩期再発予測法42GCを構築した。検証セット221例において, 42GCにより晩期再発群に分類された患者群は, 有意に高い晩期再発率 ( $P = 0.020$ ) を示した。42GCが開発されホルモン延長療法の適応患者を選択することが可

能になった。

### 3. 国産多遺伝子診断法の開発 ：感受性予測法

#### 3-1 術前化学療法感受性予測法 IRSN23 (23GC)

関連特許 乳癌術前化学療法に対する感受性の  
診断補助：2013-179877, 2013年8月

我々は再発予測法の開発と並行して化学療法感受性予測法も開発し、多遺伝子診断法の可能性を追求してきた。文献9) 23GCの開発における研究目的は免疫関連遺伝子発現データを用いた術前化学療法 (NAC) に対する病理学的完全奏功 (pCR) の新規予測モデルを構築することである。117例の日本人乳癌患者からNAC施行前に得られた腫瘍生検サンプルの網羅的遺伝子発現解析を施行し、NAC感受性に最も関係する免疫関連23遺伝子を同定し、pCR予測法23GCを構築した。23GCは患者をNAC応答群 (Gp-R) または非応答群 (Gp-NR) のいずれかに分類する。次に欧米人901例から成る外部検証セットを23GCにて解析したところ、Gp-R群のpCR率はGp-NR群よりも有意に高いことが示された (40% vs 11%,  $P = 4.98E-23$ )。多変量解析により23GCは最も重要な独立したpCR予測因子であることが示された ( $P = 8.25E-09$ )。これにより高精度な術前化学療法感受性予測法が開発された。

#### 3-2 ER陽性乳癌専用 術前化学療法感受性予測法 MPCP155 (155GC)

関連特許 データベースを構築する方法  
：2017-136368, 2017年7月

我々は23GCを開発したものの、Luminal type乳癌においてはNACに対する病理学的完全奏功 (pCR) 率が低く、pCRの予測には高いNPV%が求められるため、専用予測モデルの開発が望ましいとされていた。そこで我々はLuminal type進行乳癌専用のNAC後のpCRおよび再発予測法を開発した。文献10) においては、開発用のTraining setはER陽性日本人乳癌患者 ( $n = 104$ ) を対象とし、検証セットはER陽性欧米人

乳癌患者DATA ( $n = 259$ ) を用意した。開発時、網羅的pathway解析にて同定されたNAC感受性に最も関係する155遺伝子を用いて、NPV重視の設定にてpCRの予測法 (155GC) を構築した。155GCは検証セット中の腫瘍を低化学療法感受性 (低CS) 群 (pCR率 2.6%, NPV 97.4%) および高CS群 (pCR率 15.3%) ( $P = 0.0006$ ) に分類することができた。さらに、低CS群は高CS群よりも有意に予後良好であった ( $P = 2.0E-6$ )。これによりLuminal type進行乳癌におけるNAC感受性予測及び化学療法後の再発予測法が開発された。

#### 3-3 PARP阻害剤感受性予測法 HRD score

Homologous Recombination Deficiency : HRDは、DNA二本鎖切断修復機能不全を評価する指標であり、遺伝性乳癌 (BRCA1/2変異) では高値を示し、白金製剤やPARP阻害剤に対する感受性が高まることが知られている。HRDは、BRCA1/2変異乳癌のみならず散発性乳癌の一部でも高値を示すことが報告されている。文献13) では全染色体におけるTAI/LST/LOHを合わせたオリジナルHRD scoreを開発し、乳癌141例におけるHRD高値乳癌の臨床病理学的特徴、及びNAC感受性を明らかにした。これによりPARP阻害剤感受性予測のためのHRD scoreが有用である可能性が示された。

## 4. 多遺伝子診断法開発のまとめ

我々が実践する多遺伝子診断法における最適な遺伝子マーカーの選び方とは、95GCにて上述したように、ヒト全2万遺伝子を対象に数学的に有意差の高いものから順に、診断予測能が最高値に達するまで遺伝子数を増やしながらかつ選ぶという手法である (Forward filtering method)。あえて過去研究や知見に無関係に、純粹に数学的に選ぶことで、真に客観的かつ科学的に遺伝子マーカーを選ぶことが可能になると考えている。95GC以後一貫してこのスタイルにて開発を行ってきた。

開発した診断法の性能検証法 (独立したValidation) としては、「開発後に」世界中でUp-

### 95GC 検査後データベースの構築

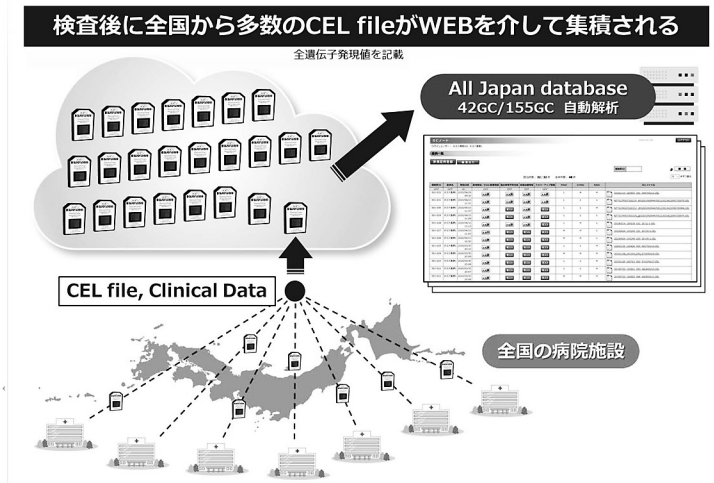


図7

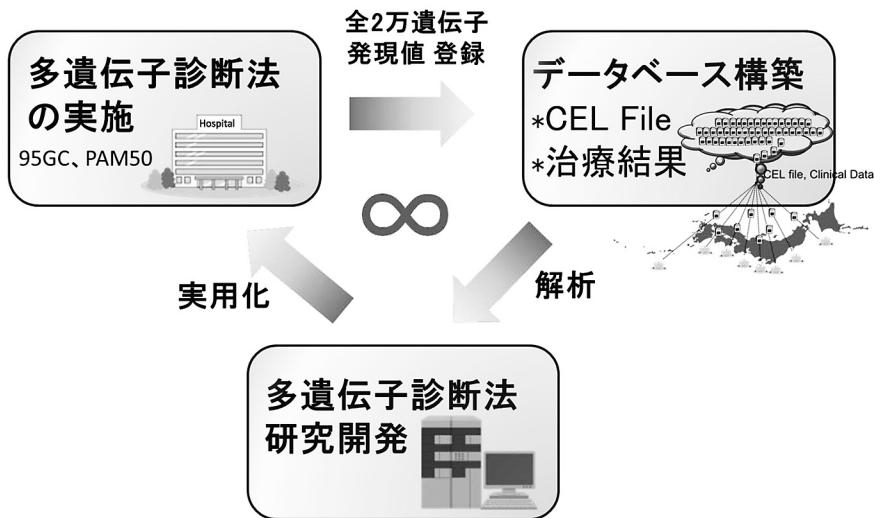


図8

loadされた公共DATA setを「全て」用いて検証するProspective Meta-analysis (PM style)という検証法を提唱し実践してきた。PM styleは、従来の後向きのMeta-analysisよりも高いエビデンスレベルを狙ったものである。PM styleでは選り好みせず、最近Up-loadされた公共

DATA setを全て用いることで、信頼性の高い評価が可能になる。

PM styleは1)「低コスト」であり、2)「公共DATAをDLすれば誰でも結果を再現し得る」という高い客観性が利点である。実際には他国・他施設で他の研究グループが、違うマーカーを



対象とする全く別の研究に使用したマイクロアレイ等の全遺伝子 DATA を Down Load して、我々の Validation に用いる。そのため、従来の retrospective な Meta-analysis で問題になっていた 3) 「出版バイアス（否定的な結果は論文とならず公表されにくい事）がない」事も利点である。1) 2) 3) が利点として挙げられる。リアルワールド DATA を Prospective に利用する PM style は、近未来の低コストで客観的な検証法における有力候補であると自負している。

昨今は DNA 遺伝子パネルによるゲノム医療が盛んである。Foundation One や NCC オンコパネルにて患者固有のゲノム変異を同定できる時代になった。それらは時に有用であるものの、乳癌診療において有効な治療につながる確率は少々低い。一方で多遺伝子診断法による再発予測法や化学療法の感受性予測法は大多数の乳癌患者にとって有用な研究分野である。多遺伝子

診断法はもっと注目され、本邦においても研究費と人員が割かれることを切に望む。

95GC 検査後に独自のサービスとして主治医に返却される全 2 万遺伝子発現値 DATA を収載した CEL file においては、種々の遺伝子診断法の解析が可能である。我々は Up-load された CEL file (容量わずか 13 MB) にて 95GC/42GC/155GC/23GC etc. を Web 解析する未来医療を目指している (図 6, 7)。この事によりきめ細かな真のオーダーメイド医療が高効率かつ低コストで実現する。また CEL file を蓄積することで、良質な公共データベースがクラウド上に構築可能である。そこから近未来により優れた遺伝子マーカーが選択可能になるという三角形のビジョンを提唱している (図 8)。我々の研究への賛同者を募る。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Naoi Y, Kishi K, Tanei T, Tsunashima R, Tominaga N, Baba Y, Kim SJ, Taguchi T, Tamaki Y, Noguchi S. High genomic grade index associated with poor prognosis for lymph node-negative and estrogen receptor-positive breast cancers and with good response to chemotherapy. *Cancer*. 117: 472-479, 2011.
- 2) Ohara AM, Naoi Y, Shimazu K, Kagara N, Shimoda M, Tanei T, Miyake T, Kim SJ, Noguchi S. PAM50 for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy for ER-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 173: 533-543, 2019.
- 3) Kumiko Uji, Yasuto Naoi, Naofumi Kagara, Masafumi Shimoda, Atsushi Shimomura, Naomi Maruyama, Kenzo Shimazu, Seung Jin Kim, Shinzaburo Noguchi. Significance of TP53 mutations determined by next-generation "deep" sequencing in prognosis of estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Lett*. 342: 19-26, 2014
- 4) Naoi Y, Kishi K, Tanei T, Tsunashima R, Tominaga N, Baba Y, Kim SJ, Taguchi T, Tamaki Y, Noguchi S. Development of 95-gene classifier as a powerful predictor of recurrences in nodenegative and ER-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 128: 633-641, 2011
- 5) Naoi Y, Tsunashima R, Shimazu K, Noguchi S. The multigene classifiers 95GC/42GC/155GC for precision medicine in ER-positive HER2-negative early breast cancer. *Cancer Sci*. 112: 1369-1375, 2021
- 6) Fumine Tsukamoto 1, Koji Arihiro 2, Mina Takahashi 3, Ken-Ichi Ito 4, Shozo Ohsumi 3, Seiki Takashima 3, Takaaki Oba 4, Masayuki Yoshida 5, Kazuki Kishi 6, Keisuke Yamagishi 6, Takayuki Kinoshita 7. Multicenter retrospective study on the use of Curebest™ 95GC Breast for estrogen receptor-positive and node-negative early breast cancer. *BMC Cancer*. 21: 1077, 2021.
- 7) Takeo Fujii, Hiroko Masuda, Yee Chung Cheng, Fei Yang, Aysegul A Sahin, Yasuto Naoi, Yuki Matsunaga, Akshara Raghavendra, Arup Kumar Sinha, Jose Rodrigo Espinosa Fernandez, Anjali James, Keisuke Yamagishi, Tomoko Matsushima, Robert Schuetz, Debu Tripathy, Sachiyo Tada, Rubie S Jackson, Shinzaburo Noguchi, Seigo Nakamura, Jared D Acoba, Naoto T Ueno. A 95-gene signature stratifies recurrence risk of invasive disease in ER-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer with intermediate 21-gene signature recurrence scores. *Breast Cancer Res Treat*. 189: 455-461, 2021.

- 8) Naoi Y, Kishi K, Tsunashima R, Shimazu K, Shimomura A, Maruyama N, Shimoda M, Kagara N, Baba Y, Kim SJ, et al. Comparison of efficacy of 95-gene and 21-gene classifier (Oncotype DX) for prediction of recurrence in ER-positive and nodenegative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 140: 299-306, 2013
- 9) Sota Y, Naoi Y, Tsunashima R, Kagara N, Shimazu K, Maruyama N, Shimomura A, Shimoda M, Kishi K, Baba Y, et al. Construction of novel immune-related signature for prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in human breast cancer. *Ann Oncol.* 25: 100-106, 2014.
- 10) Tsunashima R, Naoi Y, Kagara N, Shimoda M, Shimomura A, Maruyama N, Shimazu K, Kim SJ, Noguchi S. Construction of multi-gene classifier for prediction of response to and prognosis after neoadjuvant chemotherapy for estrogen receptor positive breast cancers. *Cancer Lett.* 365: 166-173, 2015.
- 11) Nakauchi C, Naoi Y, Shimazu K, Tsunashima R, Nishio M, Maruyama N, Shimomura A, Kagara N, Shimoda M, Kim SJ, et al. Development of a prediction model for lymph node metastasis in luminal A subtype breast cancer: the possibility to omit sentinel lymph node biopsy. *Cancer Lett.* 353: 52-58, 2014.
- 12) Tsunashima R, Naoi Y, Shimazu K, Kagara N, Shimoda M, Tanei T, Miyake T, Kim SJ, Noguchi S. Construction of a novel multi-gene assay (42-gene classifier) for prediction of late recurrence in ER-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 171: 33-41, 2018.
- 13) Imanishi S, Naoi Y, Shimazu K, Shimoda M, Kagara N, Tanei T, Miyake T, Kim SJ, Noguchi S. Clinicopathological analysis of homologous recombination-deficient breast cancers with special reference to response to neoadjuvant paclitaxel followed by FEC. *Breast Cancer Res Treat.* 174: 627-637, 2019.

## 著者プロフィール



直居 靖人 Yasuto Naoi

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・乳腺外科学 教授

略 歴：1999年3月 大阪大学医学部 卒業

2004年4月 大阪大学乳腺内分泌外科

2009年3月 大阪大学大学院博士課程修了

2021年1月 大阪大学乳腺内分泌外科 准教授・病院教授

2022年1月～現職

専門分野：内分泌・乳腺外科学

最近興味のあること：Curebest 95GCを広めて高次元の乳癌個別化医療を実現し、検査後の全遺伝子発現値ファイルを集積して良質な日本人DATAベースを構築すること

- 主な業績：1. Naoi Y, Tsunashima R, Shimazu K, Noguchi S. The multigene classifiers 95GC/42GC/155GC for precision medicine in ER-positive HER2-negative early breast cancer. *Cancer Sci.* **112**(4): 1369-1375, 2021.
2. Naoi Y, Saito Y, Kishi K, Shimoda M, Kagara N, Miyake T, Tanei T, Shimazu K, Kim SJ, Noguchi S. Development of recurrence risk score using 95-gene classifier and its application to formalin-fixed paraffin-embedded tissues in ER-positive, HER2-negative and node-negative breast cancer. *Oncol Rep.* **42**(6): 2680-2685, 2019.
3. Naoi Y, Noguchi S. Multi-gene classifiers for prediction of recurrence in breast cancer patients. *Breast Cancer.* **23**(1): 12-18, 2016.

