

氏名・(本籍)	しば た りょう すけ 柴 田 亮 輔 (福岡県)		
学位の種類	博士 (医学)		
報告番号	甲第1554号		
学位授与の日付	平成27年3月24日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 (課程博士)		
学位論文題目	Expression of human epidermal growth factor receptor 2 in primary and paired parenchymal recurrent and/or metastatic sites of gastric cancer (胃癌における原発巣と実質転移巣でのHER2発現)		
論文審査委員	(主査)	福岡大学	教授 山下 裕一
	(副査)	福岡大学	教授 岩下 明德
		福岡大学	教授 松井 敏幸
		福岡大学	准教授 早田 哲郎

内容の要旨

【目的】本邦においては2010年に報告されたToGA試験の結果を受け、HER2陽性切除不能進行再発胃癌に対する初回治療として、化学療法にトラスツズマブを上乗せする方法が新たな標準治療として位置づけられた。乳癌において、HER2発現率は25-30%で原発巣と転移リンパ節におけるHER2発現は同等だが、原発巣と実質転移巣では発現が異なるとの報告がある。一方、胃癌におけるHER2の発現率は原発巣においては7-34%と報告されている。トラスツズマブはおおくの場合、実質臓器転移によって切除不能となる症例が投与対象になるにも関わらず、転移巣におけるその発現率や原発巣との一致率についての報告はほとんどなく一致した見解はない。本研究では、胃癌転移巣におけるHER2発現率や原発巣との一致率についてretrospectiveに検討した。

【対象と方法】1998年1月から2012年9月の間に、福岡大学消化器外科において原発巣および実質転移巣の切除もしくは生検が可能であった胃癌37例、86検体について免疫組織学的検討を行った。切除検体においては腫瘍の浸潤先進部を評価し、転移巣においては最大断面を評価した。評価法については、Hofmannらが提唱する評価法に基づき免疫染色の結果を0から3+で判定し、免疫組織学的に2+であった検体についてはFISH法によって遺伝子の増幅を確認した。尚、転移リンパ節については本検討から除外し、異時性再発については根治術後6か月以降に発見された再発巣と定義した。

【結果】平均年齢64歳、男性30例、女性7例。同時性19検体、異時性30検体。異時性再発のうち、トラスツズマブによる加療をうけた症例は含まれていない。原発巣の評価は28例(76%)を切除標本、9例

(24%)を生検組織で行い、転移巣の評価は47検体(96%)を切除標本、2検体(4%)を生検組織で行ったが、HER2陽性率に統計学的有意差を認めなかった。原発巣の組織型はDifferentiated typeが13例(35%)、Undifferentiated typeが17例(46%)、Mixed typeが7例(19%)であり、有意にDifferentiated typeのHER2陽性率が高かった($p=0.0244$)。転移巣の内訳は腹膜が20検体、肝臓が10検体、肺が7検体、皮膚や皮下組織が5検体、結腸が3検体、その他が4検体(腎、卵巣、小脳、吻合部再発)であった。原発巣における免疫組織学的HER2陽性率は16%で0:81%、1+:3%、2+:3%、3+:13%であり、原発巣と転移巣のHER2発現の一致率は1例を除いた97%であった。不一致の1例は異時性再発で再発までの期間に化学療法をうけており、再発巣は陽転化(0→3+)していた。また不一致例の原発巣においては腫瘍部全断面を検索したが、HER2陽性部位を認めなかった。複数回切除を受けている9例において、転移巣でのHER2スコアが変化する症例は認められなかった。

【結論】本検討においては胃癌における原発巣と転移巣のHER2発現状況の一致率は97%と高率であり、転移、再発例においてHER2検索は原発巣の評価で十分であると考えられる。しかし稀ではあるが陽転化例も存在し、今後も症例の蓄積による更なる検討が必要である。

審査の結果の要旨

Human epidermal growth factor receptor 2 (以下HER2)が高発現している切除不能再発、進行胃癌患者においてToGA試験が報告された2010年以降、抗HER2抗体薬であるハーセプチンを含めた化学療法が同症例に対する標準治療と位置付けられた。しかしながら、現在まで胃癌原発巣と他臓器転移巣におけるHER2発現の一致率に関する報告はほとんど認められない。本研究は、胃癌原発巣と他臓器転移巣間でHER2発現が高率に一致するため、原発巣においてHER2が高発現していれば他臓器転移巣に対するハーセプチンを併用する化学療法はその効果が充分期待できうることを初めて報告したものである。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明確さ、審査委員との質疑応答は以下の通りである。

1. 斬新さ

胃癌原発巣と転移巣のHER2発現に関して、リンパ節転移巣では高率に一致することが報告されているが、他臓器転移巣との相関については報告がほとんどない。本研究は、胃癌原発巣と他臓器転移巣間でもHER2発現は高率に一致することを初めて報告したことに斬新さがある。

2. 重要性

HER2陽性の切除不能再発進行胃癌においてハーセプチンを含めた化学療法は全生存率を延長させる。原発巣と転移巣間でのHER2発現が、高率に一致するのであれば原発巣の検体から転移巣でのHER2発現が評価可能である。原発巣と転移巣におけるHER2発現の一致率を検討することは極めて重要な意義を持つと考えられる。

3. 研究方法の正確性

本研究の対象はすべて福岡大学病院の患者であり、組織の固定・保存等については信頼性が担保されている。免疫組織化学染色の手法についてはプロトコールどおりに正確に施行されており、HER2発現の評価については病理専門医師の厳重な判断の下に行われたものである。よって、その正確性について

も十分に担保されていると考える。

4. 表現の明確さ

原発巣の検体における HER2 発現状態から転移巣の HER2 発現が評価可能であることの妥当性を明確に示した論文となっている。また、適切な統計学的手法を用いて有意差が示されて、その結果に関して考察がなされており結論づけられている。

5. 主な質疑応答

Q：HER2 発現の機序は？

A：HER2 遺伝子に増幅や変異が起こることで過剰発現し癌遺伝子として働きます。

Q：正常な細胞にも発現しているのですか？

A：心臓や神経系の正常細胞にも存在し、細胞増殖や分化などの調節に関与しているといわれております。また心臓に存在するためハーセプチンの副作用に心機能低下があり、定期的な心機能評価が必要です。

Q：分化度が高いものに HER2 発現が多いのはなぜですか？

A：今後の研究課題です。

Q：HER2 以外で今後使用される分子標的薬はありますか？

A：EGFR や VEGFR は臨床試験で否定されております。その他の分子標的薬に関しては現在検討がなされております。

Q：Hofmann らの提唱する組織学的判定基準はコンセンサスが得られているのですか？

A：ToGA 試験で用いられた判定基準で、コンセンサスは得られています。

Q：今回 FISH 法は 1 例のみ施行されてますが？

A：ToGA 試験におきましては IHC2+ のものに限って FISH 法で遺伝子増幅を確認されることになっており、実臨床でもそのようなクライテリアとなっております。

Q：切除標本と生検標本に関しては？

A：これまでの報告ですと切除標本と生検標本での HER2 発現の一致率は 70 数% でした、一致率は低いとの報告でしたが、今回の研究では差がありませんでした。

Q：切除標本と生検検体で HER2 発現に差があるのはどうしてですか？

A：報告されております論文では heterogeneity が原因であると結論づけられている論文がほとんどです。

Q：腫瘍の先深部での評価することにコンセンサスはありますか？

A：論文によって様々であり、コンセンサスは得られていません。

Q：臨床的にハーセプチンは有用ですか？

A：すべての症例において同様に顕著な効果がみられるわけではありませんが、提示した症例のように著明な効果を認めるものもあります。

Q：間質と HER2 発現の関係は？

A：今回間質との関係は検討しておりません。またそのような報告は知る限りではございません。

Q：分化度が低い方に発現率が高いのであれば納得がいきますが、

A：胃癌における HER2 発現に関する論文のほとんどで分化度が高い症例に HER2 発現が高いと報告されております。

Q：胃癌でのリンパ節での検討は多数あるが、その他の腹膜を含めた実質転移巣との一致率の検討がほ

とんどないのはなぜですか？

A：胃癌において、他臓器転移症例や再発症例におきましては、外科的切除の対象となることがほとんどないためです。

Q：不一致を認めた症例では組織型も一緒ですが、その他の症例の原発巣と転移巣の組織型も一緒ですか？

A：すべて原発巣の転移であることを確認しておりますので一緒です。

Q：症例は期間を区切らなければもっとありますか？

A：当院におきまして確認できるものはすべて検索しましたので、これ以上はありません。

Q：最近化学療法は幹細胞には効果がないとの報告もありますが、ハーセプチンについてはどのように考えてますか？

A：胃癌の幹細胞は特定されておられませんので、幹細胞に対する効果は不明です。またハーセプチンは抗体依存性細胞障害も有しておりますが、HER2を不活化させ細胞増殖を止める作用もあります。症例報告レベルですが、化学療法の効果が progressive disease となってもハーセプチンは使用し続けたほうがいいといった報告もあります。

以上の内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、及び質疑応答の結果を踏まえ、審査員で討議の結果、本論文は学位に値すると評価された。