

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 佐々木 尚英

学 位 論 文 題 名

切除不能進行・再発胃癌における血清 HER2 タンパクと組織 HER2 発現の一致率に関する検討
(Relationship between serum HER2 level and tissue HER2 status
in patients with advanced/recurrent gastric cancer)

【背景と目的】 Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER) 2 は HER ファミリーに属する細胞膜貫通型の受容体型チロシンキナーゼで、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、チロシンキナーゼ活性を有する細胞内ドメインの3つのドメインから成る 185kD のタンパクである。HER2 はリガンドとの結合なしにホモ二量体、もしくはリガンドの結合した他の HER ファミリーとのヘテロ二量体を形成して相互をリン酸化し、RAS-RAF-MAPK 系経路、phosphatidylinositol 3'-kinase-AKT-mammalian target of rapamycin 系経路、JAK-STAT 系経路といったシグナル伝達経路を介し、細胞の分化、増殖、維持に関与する。HER2 は種々の癌腫で発現の有無が調べられており、その過剰発現は、乳癌、結腸直腸癌、膀胱癌、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、肺癌、頭頸部癌、食道癌、胃癌など、多くの癌腫で認められている。HER2 過剰発現を認めた胃癌においては、フッ化ピリミジン系抗癌剤とシスプラチンの併用療法に加えてキメラ型抗 HER2 モノクローナル抗体である Trastuzumab を併用することで、腫瘍縮小率、無増悪生存期間、全生存期間が有意に改善することが示されており、HER2 は胃癌の治療選択に関わる重要なバイオマーカーとして日常臨床における必須の検査項目となった。腫瘍における HER2 の発現は、腫瘍組織を材料として免疫組織化学 (IHC) 法、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH) 法を用いて確認されるが、胃癌は腫瘍組織内の不均一が高いことが知られており、組織を材料とした現状の HER2 検査では偽陰性を生じる危険性が指摘されている。一方、組織を材料に用いない HER2 の検査法には、酵素的な切断もしくは選択的スプライシングにより血中に遊離した HER2 の細胞外ドメイン（以下、血清 HER2）を測定する方法があり、血清 HER2 は酵素結合免疫吸着法または chemiluminescence immunoassay (CLIA) 法を用いて定量的に測定可能である。血清 HER2 は早期乳癌の 9-22.9%、進行乳癌の 22-73%に増加が認められ、乳癌における組織 HER2 タンパク発現に対する血清 HER2 の感度は 47-88%、特異度は 55-82%と報告されているが、胃癌における血清 HER2 発現の頻度、測定意義のまとまった報告はなされていない。そこで胃癌における血清 HER2 の分布と組織 HER2 の過剰発現の関連を調査するため、切除不能・再発胃癌における組織 HER2 と血清 HER の関連について遡及的に検討した。

【対象と方法】組織学的に腺癌と診断され、2007 年 9 月から～2011 年 1 月までに国立がん研究センター東病院において胃癌の化学療法を開始された切除不能または再発胃癌で、化学療法開始時に活動性の重複癌がなく、化学療法前に採取された癌組織生検検体もしくは手術切除癌組織のパラフィン包埋病理薄切標本、および血清検体が保管されている症例を対象とし、適格性を満たし

た 100 例について検討を行った。腫瘍組織の HER2 発現の確認には IHC 法 (I-VIEW Pathway HER2 4B5 キット) および FISH 法 (PathVysion HER2 DNA プローブキット) を行い、IHC 法によるスコアが 3+のもの、もしくは、IHC 法によるスコアが 2+かつ FISH 法で HER2 の DNA シグナルと第 17 染色体の動原体のシグナルの比が 2.0 以上となったものを HER2 陽性と判定した。血清 HER2 の測定には、CLIA 法 (検査試薬: ケミルミ Centaur HER2/neu キット、検査装置: ケミルミ ADIVA Centaur CP 全自動化学発光免疫測定装置) を用い、組織 HER2 発現の確認とは独立して行った。血清 HER2 のカットオフ値は米国食品医薬品局における上限値である 15ng/mL とし、組織 HER2 の発現を標準とした際の血清 HER2 の感度、特異度、一致率、陽性的中率、陰性的中率を評価した。

【結果】対象となった 100 例の患者の背景は、男性 66 例、女性 34 例、年齢中央値 66 歳 (範囲: 29-85 歳)、切除不能進行例 96 例、再発例は 4 例であった。リンパ節転移を 83 例、肝転移を 38 例、肺転移を 12 例、腹膜転移を 50 例に認め、転移臓器数はなしが 2 例、1 臓器が 42 例、2 臓器が 21 例で、3 臓器以上の転移は 35 例であった。病理学的分類は胃癌取扱い規約第 10 版に従い、乳頭状腺癌が 2 例、高分化腺癌が 14 例、中分化腺癌が 36 例、低分化腺癌が 40 例、印鑑細胞癌が 7 例、粘液腺癌が 1 例であった。また、組織 HER2 を検査するために使用した腫瘍検体は、生検検体が 87 例、手術検体が 13 例で、生検検体が多数であった。組織 HER2 の発現状況は、IHC スコア 0 が 41 例、スコア 1+が 32 例、スコア 2+が 6 例、スコア 3+が 21 例で、IHC でスコア 2+であった 6 例はいずれも FISH 陰性、IHC でスコア 3+であった 21 例はいずれも FISH 陽性であった。血清 HER2 の中央値は 9.3ng/mL、範囲 5.0-332.4ng/mL で、カットオフ値とした 15ng/mL を超えたものは 16 例であった。組織 HER2 陽性例と陰性例の間で、血清 HER2 の分布に統計学的に有意な差が認められ、組織 HER2 陽性と血清 HER2 高値には相関が認められた (P 値 <0.001 、ウィルコクソンの符号順位検定)。組織 HER2 を基準とした血清 HER2 の感度は 52.4%、特異度は 93.7%、陽性的中率は 68.8%、陰性的中率は 84.1%で、一致は 85.0%であった。また、血清 HER2 高値の症例において、肝転移は有意に多かった (P 値=0.022、ロジスティック回帰分析)。

【考察】血清 HER2 は組織 HER2 に対し高い特異性を示す一方で、感度は低く、組織 HER2 陽性例の約半数では血清 HER2 の上昇が認められなかった。均一な材料である採血検体を用いて HER2 の検査を行うことで、不均一な材料である腫瘍組織を用いた HER2 検査よりも偽陰性が減ることを期待して開始した研究であったが、血清 HER2 検査は、IHC 法、FISH 法を用いた組織検査の代用とはならないと判断された。血清 HER2 別の背景因子の比較を行ったところ、ロジスティック回帰を用いた多変量解析にて交絡因子を調整した結果、15ng/mL 以上の症例では統計学的な有意差をもって肝転移が多く認められた。さらに、組織 HER2 陽性と陰性に分けて血清 HER2 別の背景因子を検討したところ、組織 HER2 陰性群においても、血清 HER2 が 15ng/mL となる症例では肝転移陽性が多い傾向にあった。組織 HER2 陰性例での血清 HER2 増加は、血清 HER2 は腫瘍細胞以外に由来したものと推定されるが、この群における血清 HER2 の上昇はいずれも 15~21ng/mL までの軽微な範囲であった。ここで、血清 HER2 の 15ng/mL というカットオフ値は、健康成人女性を対象として決定されたものであり、腫瘍の biology を考慮して決定された値ではない。胃癌における有用なカットオフ値の決定には別途の検討が必要と考えられた。

【結論】切除不能進行・再発胃癌において血清 HER2 高値となる症例が認められ、組織 HER2 陽性例において、血清 HER2 は有意に高かった。組織 HER2 発現に対する血清 HER2 の感度は 52.4%、特異度は 93.7%、陽性的中率は 68.8%、陰性的中率は 84.1%で、一致は 85.0%であった。血清 HER2 が 15ng/mL 以上の症例において、肝転移陽性例が有意に多く認められた。