



Title	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〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	佐々木, 尚英
Description	配架番号 : 2090
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11218号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55467
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Takahide_Sasaki_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 佐々木 尚英

主査 教授 野口 昌幸
審査担当者 副査 教授 平野 聡
副査 准教授 神山 俊哉
副査 教授 大場 雄介

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)

HER2 は切除不能進行・再発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で必須の測定項目となっている。現行の HER2 の検査法には組織の免疫化学染色法と蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法が頻用されるが、これらは侵襲的な組織採取と質の高い精度管理を要し、より簡便な検査法が望まれている。HER2 タンパクの細胞外ドメインの一部は血中に遊離することが知られており、化学発光免疫測定法を用い血液を材料として定量的に測定できる（血清 HER2）が、胃癌における血清 HER2 の意義は十分に検討されていない。今回、切除不能・進行再発胃癌 100 例を対象とし、血清 HER2 の分布、組織 HER2 との一致率を検討した。結果、血清 HER2 の中央値は 9.3ng/mL で、カットオフ値を 15ng/mL とした場合の陽性率は 16%であった。血清 HER2 と組織 HER2 には有意な相関が認められ、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 88.1%で、一致率は 85.0%であった。また、血清 HER2 高値例には肝転移を有する症例が多く認められた。血清 HER2 は胃癌の HER2 診断の補助手段として有用である可能性が示唆された。

副査の大場雄介教授、野口昌幸教授から、本検討から、胃癌の血清 HER2 の上昇は、組織 HER2 とどのような関連をもち、機序にはどのような特殊性が推定されるかについての質疑があった。まず組織における HER2 陽性は、胃癌においては高分化腺癌と関連する報告がなされているが、本検討では腫瘍の組織型と血清 HER2 には有意な関連は認められなかった。また、血清 HER2 は乳癌において腫瘍量との関連が示唆されており、本検討で転移臓器数をもとに腫瘍量と血清 HER2 の比較を行ったが、これらの間には有意な関連は認められなかった。肝転移例で血清 HER2 は有意に高く、本検討からは機序は不明であるものの、血清 HER2 が高値となる背景因子として肝転移が挙げられた。この際、肝転移症例はリンパ節転移などの他の転移を有する可能性が高く、それ自体が腫瘍量と関連しているのではないかと追加の質疑があり、それに対しては血行性転移である肝転

移と、リンパ行性転移は必ずしも重複せず、また、多変量解析を用いて背景の交絡因子を調整したうえで、肝転移は独立の因子となったと回答した。血清 HER2 上昇の機序には翻訳語の酵素的な切断と、選択的スプライシングという全く別の機序があり、これらのいずれがより関与するかを推定するためには今回検討したものと異なったエピトープを認識する特異抗体を用いて化学発光免疫測定法を行うことが有用ではないかという指摘があり、本研究の次の段階として、血清 HER2 のバイオロジーの推定ができる研究デザインが望ましいと考えられた。

また、副査の大場雄介教授から、今回研究において、組織の HER2 染色、血清 HER2 の測定とも検査会社に委託した理由の質疑があり、HER2 検査においては精度管理が極めて重要な要素となるため研究の妥当性を担保するために検査会社への委託を行ったと回答された。

副査の大場雄介教授、平野聡教授から、今回検討の前後で血清 HER2 の意義はどのように変化したのかとの質疑があった。本検討の前段階では組織不均一性が高いという性質をもつ胃癌においては、血清 HER2 陽性例は組織 HER2 陽性例よりも高頻度で認められるものと推定したが、検討の結果、血清 HER2 陽性は組織 HER2 陽性の一部（約半数）であった。すなわち、今回の検討で、組織検査で偽陰性となる HER2 陽性例を発見するための手段として血清 HER2 を用いること困難であると解釈された。一方で、血清 HER2 と組織 HER2 の相関は有意であり、高い陽性的中率、特異度は、組織入手不能例の診断補助としての有用性、診断性能以外の腫瘍マーカー（予後、治療効果予測、病勢判定、再発判定）の有用性を示唆すると考えられた。

副査の神山俊哉教授からは、組織 HER2 の検討に生検材料と手術材料という異なる材料を用いることに問題はないかとの質疑があり、生検材料・手術材料の HER2 染色結果の一致率をみた既報で、これらは 90%一致した報告がなされ、生検材料を用いて HER2 検査を行うことは臨床的に妥当と判断されていることから、生検・手術材料のいずれもが含まれることは本研究の結果の解釈に影響を与えるものではないと回答された。

この論文は、胃癌における血清 HER2 の頻度、分布を詳細な臨床情報と比較した点、組織 HER2 との一致率をもとに HER2 診断の補助手段としての有用性を示唆した点で高く評価され、今後、血清 HER2 上昇の機序を追加検討することで、腫瘍マーカーとしての血清 HER2 の有用性が示されることが期待される。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。