



HOKKAIDO UNIVERSITY

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 [全文の要約]
Author(s)	佐々木, 尚英
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号 : 2090 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
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/2115/55470
Type	doctoral thesis
File Information	Takahide_Sasaki_summary.pdf



学位論文（要約）

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)

2 0 1 4 年 3 月

北 海 道 大 学

佐 々 木 尚 英

緒 言

Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) は分子量 185 kDa のタンパクで、1984 年にラット発癌モデルの神経芽細胞腫およびシュワン細胞腫から発見され、対応する遺伝子である *HER2/neu* は 1985 年に 17 番染色体長腕上に同定された。細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、細胞内ドメインの 3 つの領域から構成される細胞膜貫通型の受容体型チロシンキナーゼで、ホモ二量体、もしくは他の 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、PIK3CA 系経路、JAK-STAT 系経路といった細胞内のシグナル伝達経路の起点となり、細胞の分化、増殖、維持、アポトーシスの制御などに関与する。HER2 の過剰発現は種々の癌腫で認められ、胃癌においては 10～25%と報告されている。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という従来抗癌剤に加えて、HER2 と高親和性のマウス抗体である 4D5 の超可変領域とヒト免疫グロブリンのフレームワーク領域を遺伝工学的に組み合わせた抗 HER2 ヒト化抗体である トラスツズマブを併用することで、腫瘍縮小率、無増悪生存期間、全生存期間が有意に良好とな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必須の測定項目となっている。

HER2 の判定には免疫組織化学法 (immunohistochemistry; IHC) と蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法 (fluorescent in situ hybridization; FISH) が広く用いられるが、これらの現行の組織検査においては、生検もしくは手術といった侵襲的な腫瘍組織の採取が必須となることや、採取した検体はホルマリン固定、パラフィン包埋、薄切、染色などの複数の処理工程を要すること、半定量的評価であり検査者間による判定不一致を生じることなどの問題点があり、より簡便で客観的な代替の検査法が望まれる。また、胃癌には腫瘍組織内の不均一性が高いという特徴があり、同一病変内に種々の HER2 の染色強度を示す組織が混在し、組織検査による偽陰性が生じやすいと推定されている。

HER2 タンパクの細胞外ドメインの一部は、細胞膜上での酵素的な切断、もしくはメッセンジャーRNA の選択的スプライシングにより血中に遊離することが知られており、遊離した細胞外ドメイン (以下、血清 HER2) は化学発光酵素免疫法 (chemiluminescence immunoassay; CLIA) を用いて定量的に測定できる。本邦において血清 HER2 を測定する体外診断用医薬品として承認されているケミルミ Centaur HER2/neu (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス) による血清 HER2 の測定原理は、発光試薬と結合させた抗 HER2 マウス抗体 TA-1、固相化試薬と結合させた抗 HER2 マウス抗体 NB-3 を用いたサンドイッチ法で、これらの抗体と血清 HER2 の免疫複合体を磁性粒子により捕捉・分離した後に化学発光させることで、

検体中の HER2 と正の対応関係をもって相対発光量が得られることによる。血清 HER2 の上昇は早期乳癌の 9～22.9%、進行乳癌の 22～73%で認められ、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 47～90%、特異度は 55～95%と報告されている。また、乳癌においては予後因子、治療効果予測因子、治療効果判定などの有用性が示唆され日常臨床で測定されているが、胃癌においては血清 HER2 発現の頻度、組織 HER2 との相関、測定の意義についてのまとまった報告はなされていない。

血清マーカーは均一な材料による客観的な検査であり、また、短時間で簡便に測定することが可能であるため、胃癌において血清を用いた HER2 の判定が可能となれば、乳癌において以上に有用となる可能性がある。胃癌において血清 HER2 による組織 HER2 の診断能を研究することの臨床的な意義は大きいと考え、本検討を行うこととした。

研究方法

根治切除不能進行・再発胃癌症例について、保存腫瘍組織を材料とした組織 HER2 発現の確認と、保存血清を材料とした血清 HER2 の測定を独立に行い、血清 HER2 と組織 HER2 発現の関連について検討した。また、血清 HER2 が高値となるような胃癌患者の背景因子を探索した。対象は、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腫瘍組織のパラフィン包埋標本、および血清が保管されている症例とした。血清 HER2 の測定にはケミルミ ADIVA Centaur CP 全自動化学発光免疫測定装置を用い、組織 HER2 の測定には IHC 法（ベンタナ I-VIEW パスウェー HER2 4B5 キット、ロシュ・ダイアグノスティックス社）、FISH 法（パスビジョン HER2 DNA プローブキット、ブイシス）を用い、スライドの染色と結果判定は株式会社エスアールエルに委託した。

研究結果

適格となった 100 例の患者背景は、男性 66 例、女性 34 例で、年齢中央値 66 歳（範囲：29-85 歳）、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) は 0 が 60 例、1 が 35 例、2 が 5 例で、切除不能進行例 96 例、再発例 4 例であった。

転移臓器はリンパ節 83 例、肝 38 例、肺が 12 例、腹膜 50 例、骨 3 例で、転移臓器数は 0 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。胃癌取扱い規約第 10 版による病理学的分類で、乳頭状腺癌 2 例、高分化腺癌 14 例、中分化腺癌 36 例、低分化腺癌 40 例、印鑑細胞癌 7 例、粘液腺癌 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 87 例で、手術 13 例で、生検が多数であった。

血清 HER2 は中央値 9.3 ng/mL、範囲 5.0～332.4 ng/mL で、血清 HER2 が 15ng/mL を超えたもの（血清 HER2 陽性）は 16 例であった。腫瘍組織の IHC 法の測定結果は、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 例であった。FISH 法では、HER2/CEP17 比が 2.0 以上の 28 例を FISH 陽性と判定した。組織 HER2 陽性は、IHC のスコア 3+、または、IHC のスコア 2+かつ FISH 陽性と定義し、21 例が該当した。組織 HER2 陽性・陰性間で血清 HER2 の分布に統計学的に有意な差が認められ（ P 値<0.001、ウィルコクソンの符号付順位検定）、組織 HER2 陽性例で血清 HER2 高値となった。また、血清 HER2 のカットオフ値を 15 ng/mL とした際に、血清陽性かつ組織陽性は 11 例、血清陽性かつ組織陰性は 5 例、血清陰性かつ組織陽性は 10 例、血清陰性かつ組織陰性は 74 例であった。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、一致は 85.0%であった。Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析では曲線下面積は 0.894（95%信頼区間 0.827～0.960）であった。

血清 HER2 陽性・陰性別に背景因子を比較したところ、交絡因子を調整したうえで前者において肝転移を有する症例が有意に多く認められた（血清 HER2 陽性では肝転移あり 12 例、肝転移なし 4 例。血清 HER2 陰性では肝転移あり 26 例、肝転移なし 58 例。ロジスティック回帰モデルによる P 値=0.022）。血清 HER2 陽性例における肝転移陽性率は、組織 HER2 陽性、陰性のいずれにおいても高い傾向があった（組織 HER2 陽性 21 例中、血清 HER2 陽性は 11 例で、うち 8 例が肝転移陽性。組織 HER2 陰性 79 例中、血清 HER2 陽性は 5 例で、うち 4 例が肝転移陽性）。

考 察

胃癌において組織 HER2 との相関をもって血清 HER2 が高値となる症例が認められ、血清 HER2 は組織 HER2 に対し 93.7%と高い特異度を示したが、感度は 52.4%と低かった。均一な材料である血清を用いて 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 検査よりも高感度で HER2 陽性を検出することを期待したが、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。現時点で

血清 HER2 検査は組織検査の代用とはならず、診断補助として有用性を検討することが望ましいと考えられた。血清 HER2 が上昇する背景因子を探索的に検討したところ、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、血清 HER2 が 15ng/mL 以上の症例には肝転移が有意に多く認められた。組織 HER2 陰性群においても血清 HER2 陽性では肝転移陽性が多い傾向が認められ、肝転移は血清 HER2 の疑陽性を生じる因子と推定されたが、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。血清 HER2 の 15ng/mL というカットオフ値は、健康成人女性 241 名において平均値+2 標準偏差が 14.78ng/mL であった報告から設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。胃癌において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る。

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 陽性例では、血清 HER2 は有意に高い値で分布した。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 88.1% で、一致は 85.0% であった。血清 HER2 が 15ng/mL 以上の症例の背景因子には肝転移が有意に多く認められた。