



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	切除不能進行・再発大腸癌患者におけるHER2遺伝子増幅が抗EGFR抗体薬の治療効果と生命予後に与える影響 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	澤田, 憲太郎
Description	配架番号 : 2458
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13444号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74265
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kentaro_Sawada_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 澤田 憲太郎

	主査	教授	平野 聡
審査担当者	副査	准教授	神山 俊哉
	副査	教授	佐邊 壽孝
	副査	教授	山下 啓子

学 位 論 文 題 名

切除不能進行・再発大腸癌患者における *HER2* 遺伝子増幅が抗 EGFR 抗体薬の治療効果と生命
予後に与える影響

(Prognostic and predictive value of *HER2* amplification in patients with metastatic
colorectal cancer)

申請者は、転移・再発大腸癌患者における *HER2* 遺伝子増幅の日本人における頻度、および抗 EGFR 抗体薬の治療効果と生命予後に与える影響についての検討を行い、日本人の転移・再発大腸癌患者における *HER2* 遺伝子増幅の割合は 4.1%であり、*HER2* 遺伝子増幅は抗 EGFR 抗体薬治療における負の効果予測因子であること、および生命予後についても *RAS*、*BRAF V600E*、*HER2* 遺伝子いずれにも異常を認めない症例と比較して予後不良な傾向であることを報告した。

審査にあたり、まず副査の神山准教授より、抗 EGFR 抗体薬の治療効果をみる対象は、抗 EGFR 抗体薬単剤で治療をした症例に限定するのが望ましいのではないかと質問があり、申請者は抗 EGFR 抗体薬単剤での治療例に限定することが望ましいと回答した上で、一般臨床においては抗 EGFR 抗体薬単剤で治療を受ける症例が非常に少ないため、本研究では抗 EGFR 抗体薬＋イリノテカンによって治療を行った症例も対象としたと回答した。また、*HER2* 遺伝子増幅症例が左側結腸や直腸において多くみられた理由について質問があり、申請者は、発生学的に右側結腸は中腸由来、左側結腸や直腸は後腸由来であることが遺伝子異常頻度の違いと関わっているという報告があると回答した。さらに、*RAS* 遺伝子変異と *HER2* 遺伝子増幅を共に認めた 4 例における予後について質問があり、申請者はこの 4 例では全生存期間が 20 か月以下と不良な傾向があると回答した。次に、副査の佐邊教授より、抗 EGFR 抗体薬の作用機序について質問があり、申請者は MAP カイネースの細胞外レセプターである EGFR に EGF が結合することを阻害することで増殖シグナルを抑制すると回答した。さらに、抗 EGFR 抗体薬とがん微小環境との関連、免疫調整因子との関連について質問があり、申請者は抗 EGFR 抗体薬の 1 つであるセツキシマブでは基礎研究において補体系を介した抗腫瘍効果の機序や線維芽細胞への影響が示されているが、完全ヒト型抗体であるパニツムマブにおいては報告されていないと回答した。続いて、副査の山下教授より、大腸癌においてみられる遺伝子異常には、本研究で検討を行った *RAS*、*BRAF*、*HER2* 遺伝子異常の他にどのようなものがあるのかという質問があり、申請者は大腸癌の検体を用いた

遺伝子パネルによる網羅的遺伝子解析研究では MET、PIK3CA、ROS1、FGFR などの遺伝子異常がみられていると回答した。また、MSI-H 大腸癌における HER2 遺伝子増幅の割合と予後について質問があり、申請者は、本研究では MSI の解析を行っていないため検討できておらず、今後の課題であると回答した。さらに、Whole section で用いた FFPE ブロックと Tissue Microarray で用いた FFPE ブロックは同じものを使用しているのかという質問があり、申請者は同一腫瘍内ではあるが異なる PPFPE ブロックであるため、その旨を本論文中に記載を追加して再提出すると回答した。また、主査の平野教授より、遺伝子異常の中でなぜ HER2 に注目して研究を行ったのかという質問があり、海外の研究において HER2 遺伝子増幅は大腸癌において一定割合で存在していること、すでに他癌腫においてトラスツズマブのような抗 HER2 薬が承認されているため、治療開発が比較的容易であると判断したためと回答した。また、本研究は転移・再発大腸癌症例のうち、原発巣切除を受けた症例のみで HER2 陽性割合の検討を行っているため、実際の転移・再発大腸癌症例における結果との乖離がある可能性について質問があった。申請者は、本研究では選択バイアスによるコホートの偏りがあることを述べ、遺伝子パネルを用いた網羅的遺伝子解析研究 (SCLUM-Japan GI-SCREEN) における転移・再発大腸癌症例での HER2 遺伝子増幅の頻度が 2.9%であったことから、転移・再発大腸癌における HER2 遺伝子増幅の頻度と本研究の結果は乖離している可能性があるかと回答した。さらに、IHC 法と in situ ハイブリダイゼーション法を用いた HER2 陽性症例のスクリーニングは他の癌種でも一般的なものかとの質問があり、申請者は、現在診断基準が確立している乳癌、胃癌において用いられており、一般的な方法であると回答した。最後に、「HER2 遺伝子増幅を認める症例と BRAF V600E 遺伝子異常を認める症例では、予後に差がある」との本論文の記載が正確でない点が指摘され、変更して再提出すると回答した。

この研究内容は、米国臨床腫瘍学会消化器癌シンポジウム (2018)で高く評価され、今後さらなる研究の発展が期待される。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。