HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	HER2低発現大腸がんにおける予後と分子生物学的特徴に関する検討［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	八木澤, 允貴
Description	配架番号：2560
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14094号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78086
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Masataka_Yagisawa_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　八木澤 允貴

	主査	教授	佐藤 典宏
審査担当者	副査	准教授	七戸 俊明
	副査	教授	神谷 温之
	副査	教授	真部 淳

学 位 論 文 題 名

HER2 低発現大腸がんにおける予後と分子生物学的特徴に関する検討
(Prognostic Value and Molecular Landscape of
HER2 Low-expressing Metastatic Colorectal Cancer)

申請者はこれまで治療対象としてあまり注目されてこなかった HER2 低発現大腸癌の日本人における頻度、およびそれらの分子生物学的特徴と生命予後に与える影響についての検討を行い、日本人における HER2 低発現大腸癌の頻度は 6%と HER2 陽性大腸癌の頻度(4%)と概ね同等であること、HER2 低発現大腸癌は HER2 陽性大腸癌とは異なり生命予後は HER2 陰性大腸癌と同様に良好であること、一方で併存する遺伝子異常の観点からは HER2 低発現大腸癌は HER2 陽性、陰性とは異なる特徴を有することを報告した。

審査において、まず副査の神谷教授より、論文の limitation としてサンプル数が少ないことを挙げているがサンプル数がどれくらいあれば十分と言えるのかとの質問があり、申請者は検討項目数や内容にもよるが選択バイアスを考慮すると単施設ではなく他施設で、HER2 陽性・低発現の頻度も考慮すると全体で 1000 例以上規模の検討が望ましいと回答した。さらに、新規の HER2 抗体薬物複合体が時間的 heterogeneity を示す腫瘍に対してこれまでの既存薬と比べどのような点で有利と考えられているのかという質問があり、申請者は抗 HER2 標的療法の耐性機序に言及しつつ、HER2 が腫瘍細胞の一部にでも発現していれば薬剤到達が可能かつ隣接する HER2 陰性細胞にも抗腫瘍効果を発揮する「Bystander effect」がある点が既存薬とは異なると回答した。また、HER2 の正常細胞における分布について質問があり、申請者は正常な細胞にはほとんど発現がないと回答した。次に、副査の真部教授より、ハーセプチンが承認され長らく胃癌・乳癌において使用されてきており、HER2 の診断方法も確立されているのになぜ他のがん種ではこれまで承認

されてこなかったのか、との質問があり、申請者は他のがん種においてはHER2陽性頻度が低く臨床試験を行うことが困難で治療開発が進んでこなかったこと、前臨床含め抗HER2標的治療の有効性が証明されてこなかったことなどが一因となっていると考えられると回答した。さらに、HER2とERBB2が同一のものであるということの記載が論文中になく分かりにくいとの指摘があり、申請者は論文中に記載を追加して再提出すると回答した。次に副査の七戸准教授より、HER2だけをとってもタンパク発現や遺伝子増幅とそのコピー数など、IHC・FISH・NGSなど様々な方法によって診断ができるようになってきていると思うが今後どの方法が主流となっていくと考えているのかとの質問があり、申請者はさらなる症例集積を重ね、治療効果も見たうえで診断方法を確立していく必要があると回答した。また、主査の佐藤教授より、HER2低発現大腸癌の頻度はこれまで報告がないのか、と質問があった。申請者は、これまではそもそも大腸癌におけるHER2評価方法が確立されていなかったこと、さらにはHER2低発現というコホートが治療対象として開発が進んでこなかったことも相まって、HER2低発現に関する報告はこれまでなされていないと回答した。最初に提出した学位申請論文のタイトルと今回の検討内容に齟齬があるためタイトルを修正すること、今後HER2低発現大腸癌が臨床的にどのような位置付けとなるのか、新たな治療対象となりうるのか、RAS遺伝子との関連も含めた分子生物学的位置づけに関する考察が不足しているとの指摘がなされ、申請者はそれらの点を修正したうえで論文を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(2020)においても演題採択され評価されており、今後さらなる研究・治療開発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、大学院過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。