

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10585

研究課題名(和文) HER2陽性胃癌・食道腺癌におけるトラスツズマブ耐性に対する新たな治療戦略

研究課題名(英文) Novel therapeutic strategy for Trastuzumab resistance in HER2-overexpressing gastroesophageal adenocarcinoma.

研究代表者

出口 靖記 (DEGUCHI, YASUNORI)

京都大学・医学研究科・医員

研究者番号：50795581

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：進行再発HER2陽性胃癌・食道腺癌に対してトラスツズマブ(Tmab)療法を受けた症例を対象とした多施設共同後ろ向き観察研究の結果から、PTEN欠失はTmab療法の有意な効果不良予測因子であり、かつ有意な予後不良因子であった。PTENノックダウンしたHER2強発現の胃癌・食道腺癌細胞株はTmab感受性が低下するが、PI3K・mTOR阻害薬であるBEZ235をTmabと併用投与することにより、増殖抑制効果が得られた。これらの結果から、HER2陽性にも関わらずPTEN欠失によりTmab感受性が低下した胃癌・食道腺癌に対して、Tmab+BEZ235の併用投与が治療選択肢の一つになる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PTEN欠失はトラスツズマブ(Tmab)療法低感受性の指標となり、Tmabによる治療効果を期待できない患者選択のバイオマーカーになり得る。更にPTEN欠失患者では、Tmab+BEZ235の併用投与が治療選択肢の一つになる可能性が示唆されたことにより、PTEN欠失は単にTmab療法の効果不良を予測するバイオマーカーとしてだけでなく、個別化治療を受けるためのバイオマーカーとしても活用できることが期待できる。これらの結果から、HER2陽性にも関わらずTmab療法の効果が得られなかった患者の治療選択肢が広がり、HER2陽性の胃癌・食道腺癌患者の治療成績向上につながることを期待できる。

研究成果の概要(英文)：A multicenter retrospective observational study was conducted. The study included patients who were diagnosed as advanced HER2-overexpressing gastroesophageal adenocarcinoma (GEA) and received Trastuzumab (Tmab) combined chemotherapy. Multivariate analyses demonstrated that PTEN loss could be a predictive marker of poor response to Tmab combined chemotherapy and that PTEN loss was significantly associated with poor prognosis. PTEN knockdown impaired antiproliferative effect of Tmab in HER2-overexpressing GEA cell lines. Combination therapy of Tmab with BEZ235, PI3K/mTOR inhibitor, restored the antiproliferative effect in the PTEN knockdown/HER2-overexpressing GEA cell lines. These results suggested that the combination therapy of Tmab with BEZ235 could be one of the promising treatment options for HER2-overexpressing GEA patients who had poor response to Tmab combined chemotherapy because of the PTEN loss.

研究分野：消化器外科

キーワード：HER2 胃癌 食道腺癌 トラスツズマブ PTEN欠失 BEZ235

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2010年に報告された国際共同第III相臨床試験であるToGA(Trastuzumab for Gastric Cancer)試験は、HER2陽性の進行再発胃癌・食道腺癌に対し、抗HER2抗体薬であるトラスツズマブ(Tmab)が、生存期間延長に寄与することが示された(Lancet 2010, 687-97)。しかしこの試験におけるTmab療法の奏効率は47%にとどまり、治療抵抗性を示す患者は半数を超えていたことから、更なる治療成績向上のためには、患者選択の指標となる分子マーカーの探索が必要である。

先行研究において、胃癌・食道腺癌の臨床検体でのスクリーニング、および胃癌・食道腺癌の細胞株を用いた実験により、PTEN欠失はHER2陽性胃癌・食道腺癌患者の中で高頻度に認められ、かつHER2陽性胃癌・食道腺癌において、PTEN欠失はTmab耐性機序の一つであり、Tmab療法低感受性の指標になる可能性が示唆された。(Gastric Cancer 2017, 416-27)

2. 研究の目的

- 1) 先行研究の結果から、PTEN欠失はTmab療法低感受性の指標になり得ると考えられたが、実臨床においてPTEN欠失がTmab療法の効果にどの程度影響するのか、十分な数の臨床検体を用いて検証する。
- 2) HER2陽性の胃癌・食道腺癌の更なる治療成績向上のために、PTEN欠失でTmab低感受性となった患者群に対して、他癌種で既に臨床応用されている治療薬により、有効な選択的治療が行えるか検証する。

3. 研究の方法

- 1) 胃癌・食道腺癌患者の臨床検体を用いて多施設共同・後ろ向き観察研究を行う。
HER2陽性胃癌・食道腺癌と診断され、Tmabを投与された症例を対象とし、各施設から当該患者の臨床情報および病理検体を収集し、解析を行う。
- 2) 胃癌・食道腺癌細胞株を用いて、PTENより下流のシグナルに対する阻害薬により、PTENノックダウンで低下したTmab感受性が回復できるか検証する。
HER2強発現している胃癌・食道腺癌細胞株を用いて恒常的PTENノックダウン細胞株を作成し、各種薬剤で増殖抑制実験やシグナルの変化を検証し、Tmab感受性の回復を期待できる薬剤の選定を行う。

4. 研究成果

- 1) 2011年から2016年までの6年間で、6施設で切除不能/進行再発HER2陽性胃癌・食道腺癌に対してTmabを含む化学療法を受けた、145症例を対象とした。収集した病理検体のPTEN免疫組織染色により、PTEN欠失群32人とPTEN陽性群113人に分類し、各種患者背景因子を含めた多変量解析により、PFSおよびOSを比較した。PFS中央値、OS中央値ともにPTEN欠失群でPTEN陽性群より有意に短く、PTEN欠失はTmab療法の有意な効果不良予測因子であり、かつ有意な予後不良因子であった。

- 2) HER2強発現している胃癌・食道腺癌細胞株はTmab投与により増殖抑制される（Tmabに感受性がある）。これらの細胞株でPTENを恒常的にノックダウンする細胞株を樹立した。これらPTENノックダウン株では、Tmabを投与しても増殖抑制されず、Tmab感受性が低下していた。PTENノックダウンにより、HER2シグナルの下流であるPI3K経路およびMAPK経路の両方が、Tmab投与にも関わらず活性化されており、そのためにTmab感受性の低下をきたすことが判明した。

続いてPTEN下流のシグナルに関わる各種薬剤をスクリーニングしたところ、PI3K・mTOR阻害薬であるBEZ235をTmabと併用投与することにより、PI3K経路・MAPK経路ともに活性化が抑制され、増殖抑制効果が得られた。この結果から、HER2陽性にも関わらずPTEN欠失によりTmab療法に対する感受性の低下した胃癌・食道腺癌に対して、Tmab+BEZ235の併用投与が治療選択肢の一つになる可能性が示唆された。

これらの結果から、PTEN欠失は単にTmab療法の効果不良を予測するバイオマーカーとしてだけでなく、個別化治療を受けるためのバイオマーカーとしても活用できることが期待できる。このことは、HER2陽性にも関わらずTmab療法の効果が得られなかった患者の治療選択肢を広げることになり、HER2陽性の胃癌・食道腺癌患者の治療成績向上につながることを期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 横山大受、久森重夫、出口靖記、錦織達人、角田茂、小濱和貴、岡部寛、坂井義治
2. 発表標題 PTEN欠失はHER2陽性胃・食道胃接合部腺癌におけるTrastuzumab治療抵抗性の予測因子である
3. 学会等名 第74回 日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	久森 重夫 (HISAMORI SHIGEO) (50534351)	京都大学・医学研究科・助教 (14301)	
研究分担者	小濱 和貴 (OBAMA KAZUTAKA) (50322649)	京都大学・医学研究科・准教授 (14301)	
研究協力者	横山 大受 (YOKOYAMA DAIJU)	京都大学・医学研究科・大学院生 (14301)	