

令和 5 年 6 月 3 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16865

研究課題名（和文）HER2遺伝子変異肺がんにおける革新的なHER2標的治療法の開発

研究課題名（英文）Development of innovative HER2-targeted therapy in HER2-mutant lung cancer

研究代表者

二宮 貴一郎（Ninomiya, Kiichiro）

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：80788802

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、HER2遺伝子変異肺がんにおける治療効果を予測する因子を特定し、さらなる効果の向上を図ることであった。我々の進行非小細胞肺がんのデータベース（UMIN000017003）から選択したHER2遺伝子変異陽性肺がんの腫瘍検体を用いて、全エクソーム解析を実施した。TMBの解析では、症例ごとの強いばらつきが認められ、また腫瘍内の異質性も示唆された。このため、HER2遺伝子変異肺がんであってもHER2標的療法（トラスツズマブ・エムタンシン）の効果が限定的であった可能性がある。他の併発する遺伝子変異は、新しい治療を検討するのに有用であると考えられた。同内容は学会等で発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HER2遺伝子変異陽性肺がんは、非小細胞肺癌の1-2%程度と非常にまれな腫瘍であるが、日本だけでも年8万例が亡くなる肺がん患者において、同変異の腫瘍を有する患者は多く認められる。HER2遺伝子変異肺がんは、その他の肺がんと比較し予後不良であることが示唆されており、新しい治療法の開発が喫緊の課題であった。本研究により、まれであるHER2遺伝子変異肺がんの遺伝子学的特徴の一部が明らかになったことは学術的意義が高い。また、本研究内容が今後の治療法の開発に引用されることにより、さらなる治療法の検討が進むことが期待されることから、社会的貢献度が高い。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to identify factors that predict therapeutic efficacy in HER2 mutant lung cancer and to further improve efficacy. Whole exome analysis was performed using HER2 mutation-positive lung cancers selected from the advanced non-small cell lung cancer database (UMIN000017003).

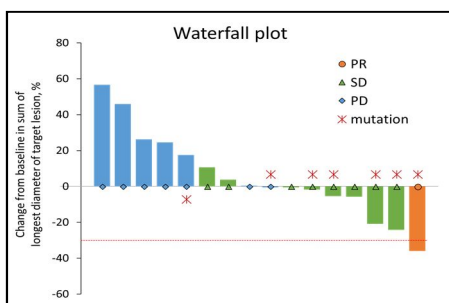
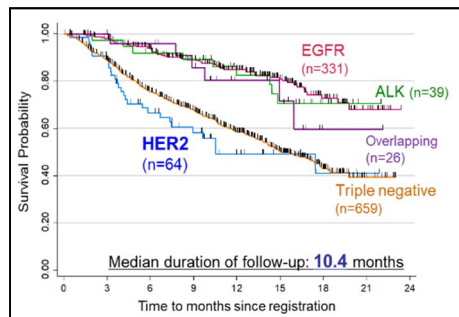
Analysis of TMBs of these tumors showed a large case-to-case variability, which also suggests intratumoral heterogeneity in HER2 mutation-positive lung cancer. These may have limited the efficacy of HER2-targeted therapy (trastuzumab emtansine). Other concomitant genetic mutations may be useful to consider for further treatment. The same information was presented at the conference.

研究分野：腫瘍治療学

キーワード：非小細胞肺癌 HER2 全エクソーム解析

1. 研究開始当初の背景

EGFR を始めとした肺がん遺伝子異常は分子標的治療薬が劇的な治療効果を示しており生存期間の有意な延長を認めている。しかし、全肺がんの 1-2% に認めるとされる HER2 遺伝子変異肺がんに対する治療は確立したものがなく、特に予後不良である HER2 遺伝子変異肺がんに対する新たな治療法の開発は喫緊の課題であった。



我々は、独自の症例データベースから見出した HER2 異常症例に対し HER2 阻害薬であるトラスツズマブ・エムタンシンを投与する医師主導治験を行った。15 例にトラスツズマブ・エムタンシンを投与し、奏効例は 1 例（奏効割合 6.7%）と、明らかな有効性を示すことが出来なかった。しかしながら、HER2 異常のうち、HER2 遺伝子変異陽性のみ腫瘍を縮小させる傾向が示されたことから、効果を示す一方で効果が限定的であった理由が腫瘍側あると考えた。そのため本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

HER2 遺伝子変異肺がんに対して治療効果予測となる因子を臨床研究の残余ヒト検体を用いて見出し、その因子の影響及び新規治療法の効果を検討・検証することにより、HER2 遺伝子変異肺がんに対する HER2 標的治療法のさらなる効果向上を目指す。

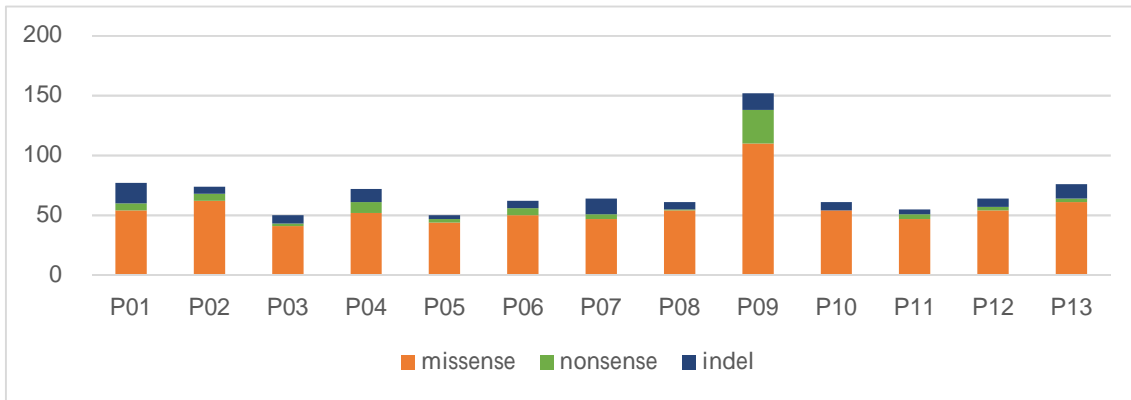
3. 研究の方法

(1) 1,126 例の肺がん検体が保存されているデータベース (UMIN000017003) から、まず HER2 遺伝子変異陽性肺がん患者のみを抽出する。そのうち、解析に足る検体を抽出し、全エクソーム解析を実施した。全エクソーム解析は、KAPA Hyper Prep Kit (KAPA Biosystems 社) を用いて、ライブラリー作製を行い、NovaSeq による解析を行った。

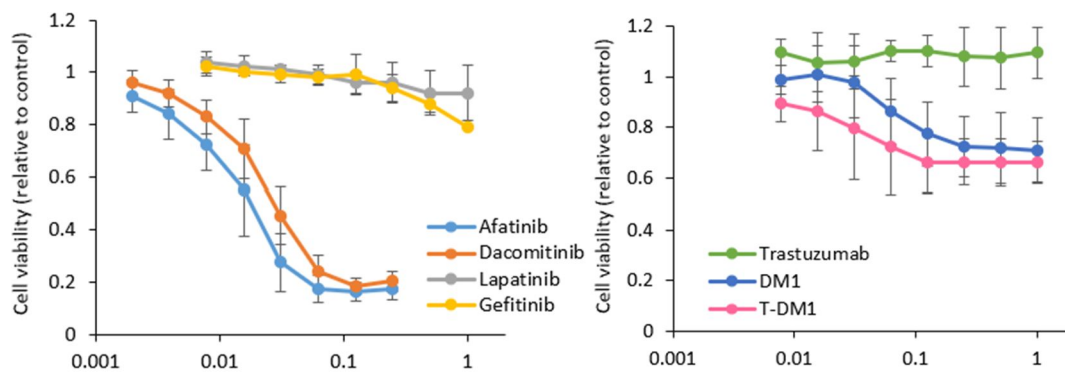
(2) 我々の研究室において、患者の腫瘍検体から樹立した肺癌細胞株を用いて、上記の検討に基づいて新しい治療法を検討し、細胞レベル (in vitro) や動物実験モデル (in vivo モデル) を作製し、検討を行った。

4. 研究成果

(1) HER2 遺伝子変異陽性肺癌の腫瘍検体を用いた全エクソーム解析を実施した。TMB の解析では、症例ごとの強いばらつきが認められ、また腫瘍内の異質性も示唆された。このため、HER2 遺伝子変異肺がんであっても HER2 標的療法 (トラスツズマブ・エムタンシン) の効果が限定的であった可能性がある。他の併発する遺伝子変異は、新しい治療を検討するのに有用であると考えられた。



(2) HER2 遺伝子陽性肺がん細胞株 (HER2 G776VinsC) を樹立した。その細胞株を用いて、各種薬剤の感受性試験を行い、さらに動物実験モデル (in vivo) での新しい治療法の検討を行っている。



同内容の一部は、下記の学会等で発表した。

[Kiichiro Ninomiya](#). Development of treatment for HER2 or EGFR Exon20 insertion mutation-driven NSCLC. Development of treatment for Patients with NSCLC harboring rare driver mutations. JSM02022 annual meeting Educational Symposium SY 20-3

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 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 二宮貴一郎
2. 発表標題 HER2遺伝子異常陽性、EGFR exon20遺伝子変異陽性肺癌に対する治療開発
3. 学会等名 第19回日本臨床腫瘍学会（招待講演）
4. 発表年 2022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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------