

令和 6 年 6 月 8 日現在

機関番号：13101
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2021～2023
課題番号：21K08770
研究課題名（和文）HER2陽性胆嚢癌の遺伝子異常の包括的癌関連パスウェイ解析とその臨床的意義の解明

研究課題名（英文）Comprehensive cancer-related pathway analysis of genetic abnormalities in HER2-positive gallbladder cancer and their clinical significance

研究代表者
坂田 純（Sakata, Jun）

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：70447605
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：胆嚢癌根治切除45例において、HER2検査陽性の頻度を同定し、HER2検査陽性と臨床病理学的因子や予後との関連を検索した。外科切除検体を用い、HER2発現/ERBB2増幅の有無を各々、免疫組織化学法、fluorescence in situ hybridization法で評価した。HER2検査陽性は全45例中5例（11.1%）であった。HER2検査陽性は、腫瘍の進展度、組織型、組織分化度、全生存とは関連を認めなかった。HER2検査陽性5例、陰性40例の5年全生存率は各々80.0%、51.2%であった（ $p=0.283$ ）。HER2陽性胆嚢癌への抗HER2療法の導入が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胆嚢癌は生物学的悪性度の高い癌の一つであり、予後不良の胆嚢癌の治療成績向上のためには、新規治療薬導入を含めた集学的治療の進歩が必要不可欠である。胆嚢癌で最も高率に検出される遺伝子異常の一つにERBB2遺伝子の増幅があり、HER2タンパク質過剰発現（HER2陽性）を呈する。そのような胆嚢癌に対する抗HER2療法の高い治療効果が報告されている。本研究は、HER2陽性胆嚢癌に対する抗HER2療法を基軸とした胆嚢癌薬物療法発展の足がかりとなると考えられる。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to identify the frequency of positive HER2 tests and to investigate the association between HER2 positivity and clinicopathological factors in patients with resectable gallbladder cancer. Data of 45 patients with gallbladder cancer who underwent surgery with curative intent were reviewed. Surgically resected specimens were evaluated for HER2 expression/ERBB2 amplification by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization, respectively. Of these 45 patients, 5 (11.1%) had a positive HER2 test. Positive HER2 test was not associated with the extent of tumor spread, histological type and grade, or overall survival. The 5-year overall survival rates in HER2-positive ($n=5$) and HER2-negative ($n=40$) patients were 80.0% and 51.2%, respectively ($p=0.283$). Further studies to investigate the clinical effects of anti-HER2 therapy for HER2-positive gallbladder cancer is warranted.

研究分野：消化器外科

キーワード：HER2陽性胆嚢癌 抗HER2療法 免疫組織化学 FISH 外科切除 生存解析

1. 研究開始当初の背景

進行再発胆嚢癌患者の予後は不良である。近年の Gemcitabine を基軸とした多剤併用抗癌剤治療により患者予後は改善しつつあるが、その効果は未だ不十分であり、治療開始後の生存期間中央値は僅か 11～15 か月に過ぎない (Valle J et al. N Engl J Med 2010)。近年、他の癌腫では特定の治療標的となるゲノム異常に対する分子標的薬の進歩が著しく、高い治療効果が得られている。進行再発胆嚢癌患者の予後の更なる改善を目指し、胆嚢癌に治療効果が期待できる新たな治療標的の同定と治療法の開発が急務となっている。

近年、希少癌である胆道癌においても大規模なゲノム解読研究が進み、解剖学的部位毎にがんの発生・進展において直接的に重要な役割を果たす特徴的なドライバー遺伝子・ドライバー分子経路が明らかになっている (Nakamura H, et al. Nat Genet 2015)。胆嚢癌における治療標的となるドライバー遺伝子の 1 つとして、*ERBB2* 遺伝子が同定されている (Javle M, et al. Cancer 2016)。*ERBB2* 遺伝子は、表皮成長因子受容体ファミリーに属する受容体型チロシンキナーゼ (HER2 タンパク質) をコードする。HER2 タンパク質は正常では細胞の増殖・分化・成長などを調節し、*ERBB2* 遺伝子の増幅や遺伝子変異が起こると、それらの制御ができなくなり細胞は悪性化する。*ERBB2* 遺伝子は乳癌や胃癌における治療標的として既に臨床応用されている。胆嚢癌においても、それらの癌種と同様に HER2 タンパク質過剰発現が 12～16% の症例で観察されており (Javle M, et al. Cancer 2016, Yoshida H, et al. Virchow Arch 2016)、抗 HER2 療法の臨床的有効性も報告されている (Javle M, et al. J Hematol Oncol 2015, Nam AR, et al. Oncotarget 2016, Hainsworth JD, et al. J Clin Oncol 2018)。本邦でも胆嚢癌に対する抗 HER2 療法の治験が開始されている。

2. 研究の目的

胆嚢癌は生物学的悪性度の高い癌の一つであり、予後不良の胆嚢癌の治療成績向上のためには、新規治療薬導入を含めた集学的治療の進歩が必要不可欠である。本研究の目的は、胆嚢癌根治切除症例において、HER2 発現および *ERBB2* 増幅の有無を検索して HER2 検査陽性の頻度を明らかにするとともに、HER2 検査陽性と臨床病理学的因子や予後との関連を明らかにし、抗 HER2 療法を基軸とした胆嚢癌薬物治療発展への足がかりとすることである。

3. 研究の方法

2013 年 1 月から 2022 年 1 月の間に新潟大学医歯学総合病院消化器外科で根治切除が実施された胆嚢癌のうち、多臓器癌合併 / 神経内分泌腫瘍を除外した 45 例を対象とした。胆嚢癌に対する根治切除術式は拡大胆嚢摘出術 (胆嚢摘出 + 胆嚢床切除 + 肝外胆管切除 + 領域リンパ節郭清) を基本とし、病巣の進展度に応じて拡大 (拡大肝右葉切除 / 臍頭十二指腸切除)・縮小 (胆管温存 / 全層胆摘) 手術を選択した。HER2 発現および *ERBB2* 増幅の有無は、外科切除検体を用いて各々、免疫組織化学 (IHC) 法、fluorescence in situ hybridization (FISH) 法で評価した。判定は、胃癌における IHC 法、FISH 法の判定に準じて実施した。IHC 法で HER2 スコアが 3+ または IHC 法で HER2 スコアが 2+ かつ FISH 法で *ERBB2* 増幅ありを HER2 検査陽性とし、それ以外を HER2 検査陰性と定義した。術後の経過観察期間の中央値は 59.5 か月であった。

4. 研究成果

(1) HER2 発現と *ERBB2* 増幅の評価

全 45 例に対する IHC 法の結果は、HER2 スコア 3+, 2+, 1+, 0 が各々 2 例 (4.4%)、4 例 (8.9%)、6 例 (13.3%)、33 例 (73.3%) であった。HER2 スコアが 1+～3+ の 12 例に対して FISH 法を実施すると、*ERBB2* 増幅あり、なしが各々 5 例、7 例であった (HER2 スコア 3+ の 2 例中 2 例、2+ の 4 例中 3 例で *ERBB2* 増幅陽性)。HER2 検査陽性は全 45 例中 5 例 (11.1%) であった。HER2 検査陽性の頻度としても、これまでの報告とほぼ同等の結果となった。抗 HER2 抗体による免疫組織化学の結果を図 1 に示す。

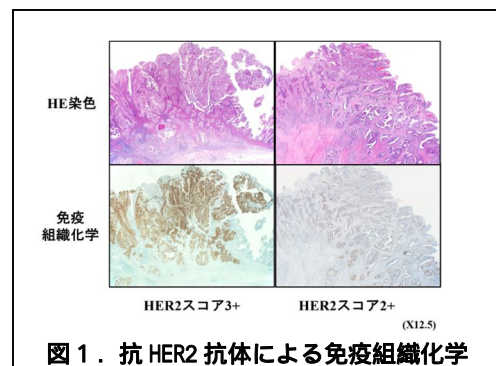
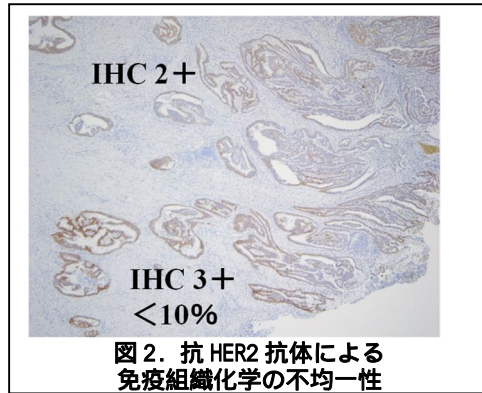


図 1. 抗 HER2 抗体による免疫組織化学

また、抗 HER2 抗体による免疫組織化学に関しては、胃癌において報告されているのと同様に、腫瘍内の染色の不均一性が観察され、検査の判定に際して注意を要すると考えられた。腫瘍内の染色の不均一性が観察された代表的な免疫組織化学の結果を図 2 として示す。

(2) HER2 検査陽性と臨床因子との関連

HER2 検査陽性と臨床因子（年齢、性別、結石の有無、切除のタイミング、黄疸の有無、腫瘍の局在、術後補助化学療法の有無）との関連を、 χ^2 乗検定を用いて調べた。HER2 検査陽性の割合は男性よりも女性に有意に高かった ($P=0.017$)。HER2 検査陽性は、その他の臨床因子とは有意な関連を認めなかった。



(3) HER2 検査陽性と病理学的因子との関連

HER2 検査陽性と病理学的因子（pT 分類、pN 分類、pM 分類 [いずれも胆道癌取扱い規約第 7 版]、組織型、組織分化度、腫瘍径、リンパ管浸潤、静脈浸潤、神経周囲浸潤、癌遺残の有無）との関連を、 χ^2 乗検定を用いて調べた。HER2 検査陽性は、これらのいずれの病理学的因子とも有意な関連を認めなかった。

(4) HER2 検査陽性と全生存 (OS) との関連

全 45 例の術後 3 年 OS は 64.8%，5 年 OS は 55.0% であった。

HER2 検査陽性 5 例の 3 年、5 年 OS はいずれも 80.0%，陰性 40 例の 3 年、5 年 OS は各々 62.5%，51.2% であり、HER2 検査と OS との間に有意な関連を認めなかった ($P=0.283$) (図 3)。

多変量解析では、腫瘍局在 ($P<0.001$)、pM 分類 ($P<0.001$)、組織型 ($P=0.007$) が独立予後因子であった。

これまでの報告をみても、胆嚢癌において、HER 検査陽性と予後との関連を認めることは少なかった。本研究の結果とも合わせて、胆嚢癌において HER2 検査自体が予後を予測するバイオマーカーとなる可能性は低いものと考えられた。

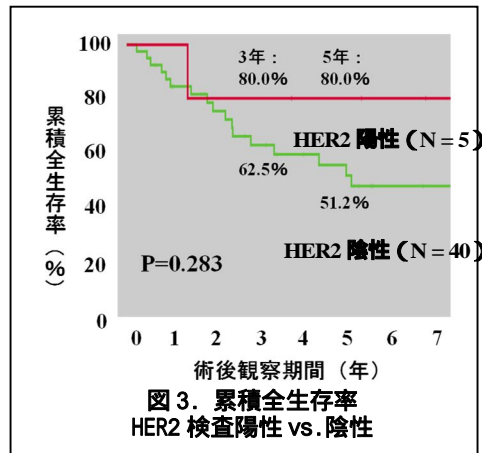


図 3. 累積全生存率
HER2 検査陽性 vs. 陰性

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 坂田純, 滝沢一泰, 三浦宏平, 石川博補, 廣瀬雄己, 峠弘治, 安藤拓也, 水戸正人, 三浦要平, 長櫓宏規, 斎藤征爾, 安部舜, 宗岡悠介, 加納陽介, 田島陽介, 中野麻恵, 市川寛, 島田能史, 小林隆, 若井俊文
2. 発表標題 切除可能胆嚢癌におけるHER2発現の評価
3. 学会等名 第31回日本消化器関連学会週間
4. 発表年 2023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	若井 俊文 (Wakai Toshifumi) (50372470)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	
研究分担者	島田 能史 (Shimada Yoshifumi) (20706460)	新潟大学・医歯学系・講師 (13101)	
研究分担者	滝沢 一泰 (Takizawa Kazuyasu) (30706437)	新潟大学・医歯学総合病院・講師 (13101)	
研究分担者	市川 寛 (Ichikawa Hiroshi) (50721875)	新潟大学・医歯学系・助教 (13101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	三浦 宏平 (Miura Kohei) (70733658)	新潟大学・医歯学総合病院・特任助教 (13101)	
研究分担者	諸 和樹 (Moro Kazuki) (10745566)	新潟大学・医歯学総合病院・助教 (13101)	
研究分担者	永橋 昌幸 (Nagahashi Masayuki) (30743918)	新潟大学・医歯学総合研究科・客員研究員 (13101)	
研究分担者	石川 博補 (Ishikawa Hirosuke) (80769399)	新潟大学・医歯学総合病院・助教 (13101)	

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