

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591940

研究課題名(和文) HER受容体と下流シグナル伝達系異常に基づく胃癌の治療効果予測マーカー探索

研究課題名(英文) Loss of PTEN is a predictive biomarker of trastuzumab resistance in HER2 overexpressed oesophago-gastric adenocarcinoma

研究代表者

岡部 寛 (Hiroshi, Okabe)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・その他

研究者番号：10335250

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：大規模臨床試験により、HER2強陽性の進行再発胃癌に対して、通常の化学療法にトラスツマブを加えることで有意な生存期間の延長を認めたものの、その奏効率50%にも満たず、半分以上の患者さんはHER2強陽性ながら、トラスツマブの効果を得られない、という結果であった。今回の研究では、トラスツマブ耐性を予測するマーカーの探索を目的とした。結論として、PTEN欠失はHER2強発現の胃食道腺癌患者で多い傾向にあった。PTEN欠失は、HER2強発現の胃食道腺癌患者でトラスツマブに対する感受性が低い患者さんを選択するマーカーになり得ると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Although previous clinical study showed significant effect of trastuzumab for HER2 overexpressed advanced oesophago-gastric adenocarcinoma, the response rate was less than 50%. This study aimed to identify a predictive biomarker of trastuzumab resistance. In our study, PTEN loss is relatively frequent in HER2 overexpressed gastric cancer patients. PTEN loss might be a potential biomarker to select the HER2 overexpressed oesophago-gastric cancer patients who are less sensitive to the trastuzumab-based chemotherapy.

研究分野：医歯薬学

キーワード：胃癌 化学療法

1. 研究開始当初の背景

大規模第三相臨床試験である ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer) 試験により、HER2 強陽性の進行再発胃癌に対して、通常の化学療法にトラスツマブを加えることで有意な生存期間の延長を認めたものの、その奏効率は 50%にも満たず、半分以上の患者さんは HER2 強陽性ながら、トラスツマブの効果が得られない、という結果であった。現実問題として、HER2 強陽性の進行胃癌患者のなかにも、subgroup として、トラスツマブの恩恵を受ける可能性が少ない群が存在するのではないかということが示唆された。

2. 研究の目的

今回の研究では、トラスツマブ耐性を予測するバイオマーカーの探索を目的とし、HER2 陽性胃癌患者のうち、トラスツマブ投与の効果が低いと考えられる subgroup を探索することを目的とした。

3. 研究の方法

当院で切除手術を受けた胃食道腺癌患者の切除標本または、生検標本を用いて、免疫組織染色により HER2 および PTEN の発現を評価した。In vitro の実験では、胃食道腺癌の細胞株を用いて、HER2 や PTEN の発現をウエスタンブロットで行い、細胞増殖試験によりトラスツマブの感受性を調べた。また、70-サイトメリーにより、トラスツマブが細胞周期に及ぼす影響の評価も行った。siRNA を用いて PTEN をノックアウトし、PTEN 欠失とトラスツマブ耐性の関係を評価した。

4. 研究成果

胃食道腺癌の切除標本において、HER2 強発現の患者 28 人の内、9 人 (32.1%) で PTEN 欠失を認めた。HER2 陰性の患者 236 人中 53 人 (22.5%) と比べると、有意差はないものの HER2 強発現患者の群で PTEN を欠失している傾向が高かった。トラスツマブに感受性を示した 2 細胞株において、トラスツマブによる HER2 下流シグナルの低下と細胞周期の G1 期での休止が見られた。PTEN のノックアウトにより、トラスツマブに対する感受性は著明に低下し、増殖抑制効果が見られなくなり、トラスツマブに対する耐性を示した。実臨床でトラスツマブを投与した胃食道腺癌患者 25 人の内 5 人に PTEN 欠失が見られ、いずれの患者でもトラスツマブに対して限られた効果しか得られなかった。

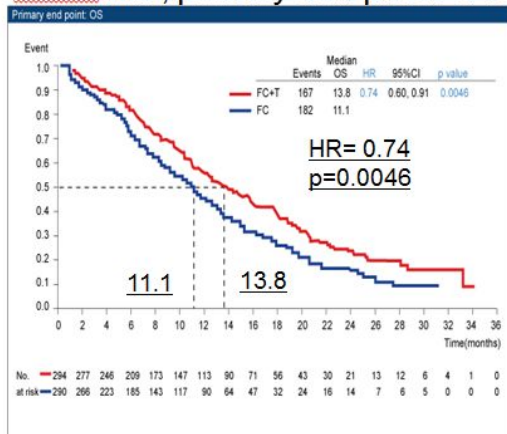
まとめと今後の方向性

以上の結果より、PTEN 欠失は HER2 強発現の胃食道腺癌患者で多い傾向にあった。PTEN 欠失は、HER2 強発現の胃食道腺癌患者でトラスツマブに対する感受性が低い患者さんを選択するバイオマーカーになり得ると考えられた。

今後、さらに症例を蓄積し、臨床のデータを付与することにより、本研究の裏付けがとれるものと期待している。

現在は論文を作成しはじめた段階である。

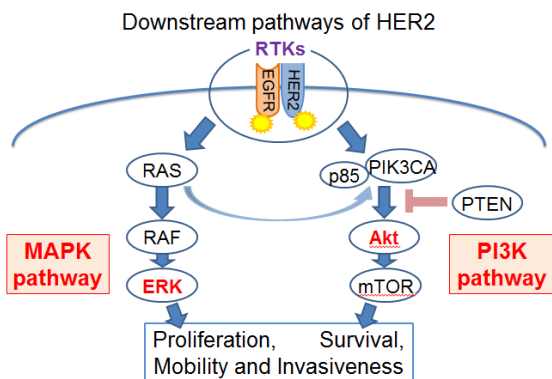
ToGA trial; primary end point: OS



PTEN loss patients showed poor response to trastuzumab-based chemotherapy.

- November 2010 ~ December 2014
 - 25 patients received trastuzumab-based chemotherapy
- PTEN loss = 5 patients (20%)**

Age	Sex	Unresectable reasons	Specimens	Efficacy	
1	70	M	Liver meta.	biopsy	Clinically PD
2	74	M	Distant LN	salvage ope	Pathologically not effective
3	68	M	Locally adv.	salvage ope	Pathologically not effective
4	60	M	Distant LN	resection	Pathologically not effective
5	70	F	Liver meta.	salvage ope	Pathologically not effective

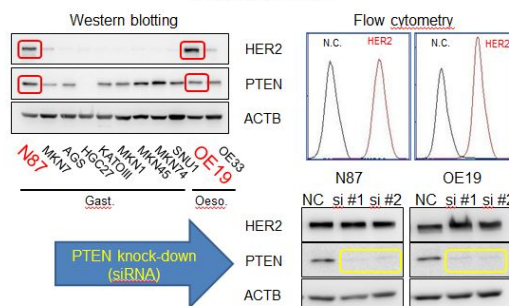


HER2 and PTEN expression in resected specimens patients characteristics

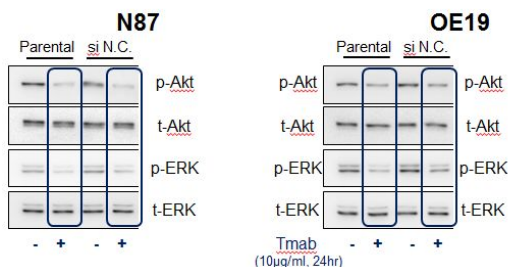
		Patients (%)
Sex	male	181 (68.6)
	female	83 (31.4)
Median age (years, range)		69 (29 – 89)
T stage	2	100 (37.9)
	3	97 (36.7)
	4	67 (25.4)
N status	negative	100 (37.9)
	positive	164 (62.1)
TNM stage	I – II	160 (60.6)
	III	104 (39.4)
	HER2 status	Overexpressed
	Not overexpressed	236 (89.4)
PTEN status	Loss	62 (23.5)
	Positive	202 (76.5)

(T stage>2, without M1, without neoadjuvant chemotherapy)

HER2/PTEN expression and PTEN knock-down in OGA cell lines



PTEN knock-down inhibited the Tmab induced PI3K pathway suppression



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(なし)

〔学会発表〕(計1件)

European Society for Surgical Research,
2015, UK Liverpool

Loss of PTEN is a predictive biomarker
of trastuzumab resistance in HER2
overexpressed oesophago-gastric
adenocarcinoma

Deguchi Y, Okabe H, Hisamori S, Nobu
O, Sakai Y

〔図書〕(なし)

〔産業財産権〕

○出願状況(なし)

○取得状況(なし)

〔その他〕

ホームページ等なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡部 寛 (HIROSHI, Okabe)

京都大学大学院医学研究科・准教授

研究者番号：10335250