

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：72602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10123

研究課題名(和文)腫瘍内HER2不均一発現を呈する胃癌のトラスツズマブ耐性機序の分子生物学的解明

研究課題名(英文)Clinical impact of intratumoral HER2 heterogeneity on trastuzumab efficacy

研究代表者

若槻 尊 (Wakatsuki, Takeru)

公益財団法人がん研究会・有明病院 消化器内科・副医長

研究者番号：60443876

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：胃癌においてHER2の発現はしばしば不均一で、これをHER2 heterogeneityという。我々は胃癌におけるHER2 heterogeneityがtrastuzumab併用化学療法の治療効果に及ぼす影響を検討し、以下の知見を得た。切除検体ではheterogeneityを50%に認め、HER2を均一に発現する胃癌の予後は極めて良好。生検検体ではheterogeneityを61%に認め、切除検体と同様な結果であるが、そのインパクトは弱い。いずれの検体でもHER2 heterogeneityを認めると、trastuzumabの効果はさほど高くない。

研究成果の概要(英文)：Intratumoral HER2 heterogeneity is often seen in gastric cancer. We evaluated an association between HER2 heterogeneity and trastuzumab efficacy. We obtained new findings as follows; 1: When used surgical specimens, patients whose tumor homogeneously overexpressed HER2 protein had substantial benefit from trastuzumab. 2: When used biopsy specimens, similar results were obtained but its impact was modest compared with surgical specimens. 3: patients whose tumor heterogeneously overexpressed HER2 protein had modest benefit regardless types of tumor sample. HER2 heterogeneity in surgical specimens is useful biomarker as a positive predictor for anti-HER2 agents, while HER2 heterogeneity in biopsy specimens should be used as a negative predictor.

研究分野：消化器化学療法、トランスレーショナルリサーチ

キーワード：HER2 Gastric cancer HER2 heterogeneity Trastuzumab Biomarker

1. 研究開始当初の背景

進行胃癌の約 10-20%に HER2 蛋白の過剰発現を認める。HER2 陽性胃癌の診断は切除検体の場合強陽性が 10%以上に、生検検体の場合 5 個以上の細胞に認められた場合、HER2 陽性と診断される。実際に HER2 の免疫染色標本を検鏡すると、多くの症例でがん細胞に均一 (Homo-HER2)に HER2 蛋白は発現しておらず、HER2 陽性の腫瘍細胞と陰性の腫瘍細胞が混在している所見をしばしば認め、これを腫瘍内 HER2 heterogeneity (Hetero-HER2)と定義する。切除検体を用いた既報では HER2 heterogeneity の頻度は 50-75%と報告されているが、その臨床的意義は不明であった。切除不能進行再発 HER2 陽性胃がんの 1 次治療には trastuzumab 併用化学療法が標準治療となっているが、現在まで確立した治療効果予測因子は同定されていない。

2. 研究の目的

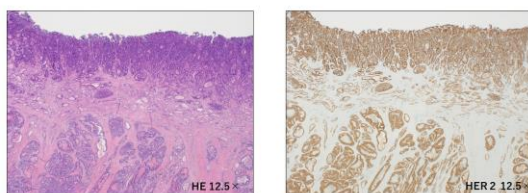
本研究の目的は HER2 陽性胃癌において、

- ①その頻度を明らかにする事。
- ②腫瘍内 HER2 heterogeneity が trastuzumab 併用化学療法の治療効果に及ぼす意義を明らかにする事。
- ③HER2 heterogeneity の機序を解明するために、DISH を行い遺伝子レベルでも増幅に heterogeneity があるかを検討する事。

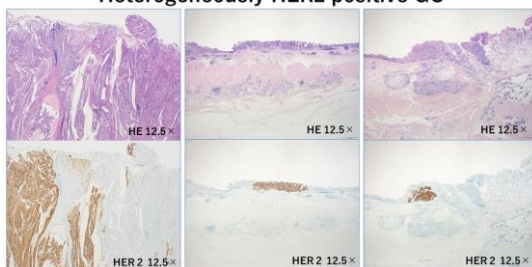
3. 研究の方法

対象：2016 年 12 月までに、当院で 1 次治療として trastuzumab 併用化学療法が施行され病理標本を有する症例を対象とした。
 HER2 IHC：切除標本では腫瘍の最大剖面を有するブロックを用い HER2 IHC を施行した。
 HER2 heterogeneity の定義：切除標本においてすべての腫瘍細胞に HER2 蛋白過剰発現を認めた場合 Homo-HER2 と定義、それ以外は Hetero-HER2 positive と定義した。

Homogeneously HER2 positive GCC



Heterogeneously HER2 positive GC



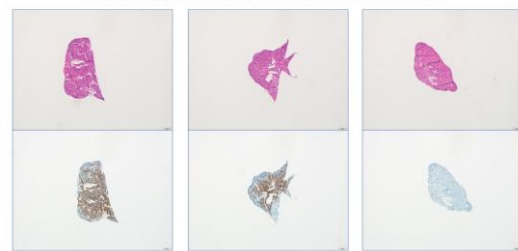
生検検体においては、同様に腫瘍細胞を有する全ての生検検体の全ての腫瘍細胞に HER2

蛋白の過剰発現を認めた場合に Homo-HER2 positive と定義し、それ以外は Hetero-HER2 positive と定義した。

Homogeneously HER2 positive GCC



Heterogeneously HER2 positive GCC

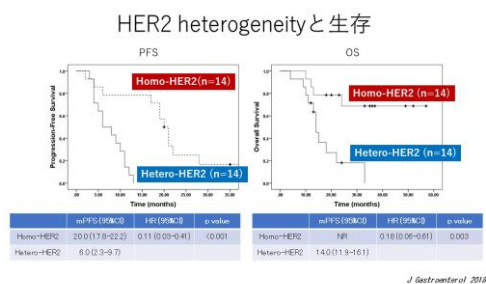


4. 研究成果

①HER2 heterogeneity の頻度に関して
 切除検体 28 例を用いた検討では 50%の症例において heterogeneity を認めた。一方、生検検体 87 例を用いた検討では、61%の症例において heterogeneity を認めた。

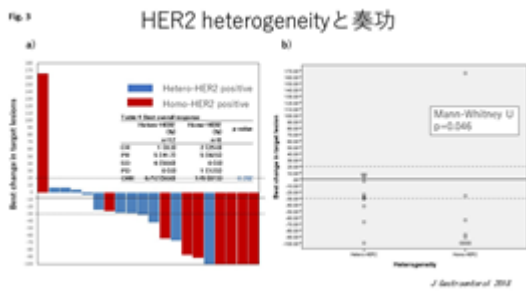
②HER2 heterogeneity と trastuzumab 併用化学療法に及ぼす意義

a) 切除検体を有する 28 例の生存曲線を提示する。

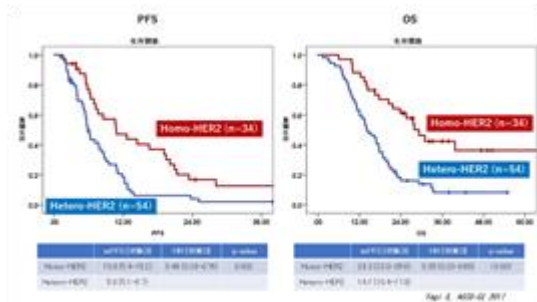


切除検体では Homo-HER2 positive 群の mPFS, mOS はそれぞれ 20.0 カ月、中央値到達せずであった。一方、Hetero-HER2 群の mPFS, mOS はそれぞれ 6.0 カ月、14.0 カ月で PFS (HR 0.11 95%CI 0.03-0.41, p<0.001)、OS (HR 0.18 95%CI 0.06-0.61, p=0.003) 共に Homo-HER2 positive 群において良好だった。

奏効率に関しても Homo-HER2 positive 群がより高く、より深い奏功が得られた。

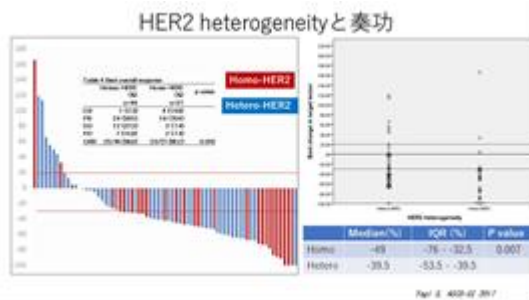


b) 生検検体を有する 87 例の生存曲線を提示する。



生検検体では Homo-HER2 positive 群の mPFS, mOS はそれぞれ 10.8 カ月、29.3 カ月であった。一方、Hetero-HER2 群の mPFS, mOS はそれぞれ 5.9 カ月、14.1 カ月で、PFS (HR 0.46 95%CI 0.28-0.76, p=0.002)、OS (HR 0.35 95%CI 0.20-0.60, p<0.001) 共に Homo-HER2 positive 群において良好だった。

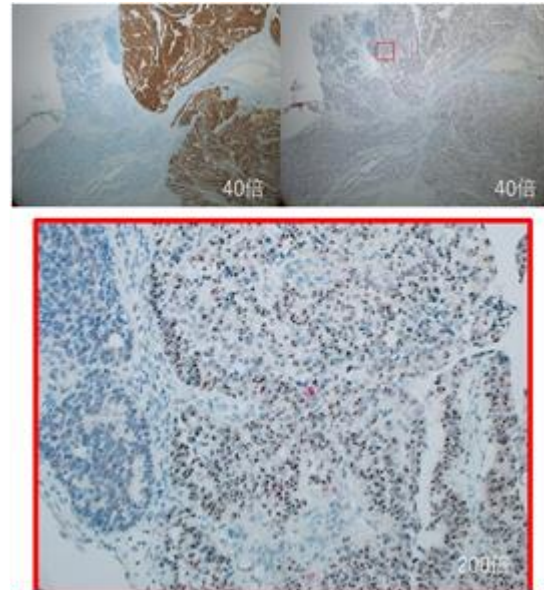
奏効率に関しても Homo-HER2 positive 群がより高く、より深い奏功が得られた。



切除検体と生検検体の比較

切除検体で Homo-HER2 positive と診断された症例の予後は非常に良好であった。生検検体においても Homo-HER2 positive と診断された症例の予後は良好であったが、切除検体程良好ではなかった。一方、いずれの検体においても Hetero-HER2 positive と診断された症例の予後は、mPFS が半年前後、mOS が 14 カ月前後であった。

③HER2 heterogeneity を呈した症例の蛋白と遺伝子増幅を対比した症例を提示する。



未だ FIX したデータではないが、我々の検討した症例では蛋白発現と遺伝子増幅はほぼ一致しており、HER2 heterogeneity の機序として genomic heterogeneity の存在が示唆される。また DISH の増幅は IHC の intensity と相関を認めたが、heterogeneity の有無では相関を認めなかった。

HER2 陽性胃癌における HER2 heterogeneity の意義

今後、更なる validation が必要であるが、切除検体は著効例を同定する事が可能であり、治療効果予測因子となり得る。一方、生検検体では hetero を同定する事で、効果不良予測因子として有用であろう。

今後は NGS を用い両群の遺伝子変異を比較する事で、耐性機序の解明を試みている。また DISH を行う事で HER2 heterogeneity の背景として genetic heterogeneity の存在が、ある程度明らかになっている。今後はこれらの検討を詰めることで、発症機序にも研究を進めていく予定である。

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] (計 1 件)

①Wakatsuki T, Yamamoto N, Sano T, et al. Journal of Gastroenterology 2018. 査読あり DOI 10.1007/s00535-018-1464-0

[学会発表] (計 3 件)

①Yagi S, Wakatsuki T, Yamamoto N, et al. Clinical significance of intratumoral HER2 heterogeneity using endoscopic biopsy specimens in patients with HER2

positive gastric cancer who received trastuzumab based chemotherapy. ASCO-GI 2017

②八木秀介、若槻尊、山本智理子、他。HER2陽性胃癌における生検検体を用いた腫瘍内HER2 heterogeneity の臨床的意義。日本癌治療学会総会 2017 年

③若槻尊、山本智理子、山口研成。HER2 陽性胃癌における腫瘍内 HER2 heterogeneity の trastuzumab 併用化学療法における意義。消化器病学会総会 2018 年 6 月 20 日
〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

若槻 尊 (Takeru Wakatsuki)
公益財団法人がん研究会・有明病院 消化器内科 副医長
研究者番号：60443876

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

山本 智理子 (Noriko Yamamoto)
公益財団法人がん研究会・がん研究所 病理部・主任研究員
研究者番号：10280629

馬島 哲夫 (Tetsuo Mashima)
公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター 分子生物治療研究部・主任研究員
研究者番号：30311228

森 誠一 (Seiichi Mori)
公益財団法人がん研究会・がんプレシジョン医療研究センター 次世代がん研究シーズ育成プロジェクト・プロジェクトリーダー
研究者番号：10334814

佐野 武 (Takeshi Sano)
公益財団法人がん研究会・有明病院・副院長
研究者番号：30215884

(4) 研究協力者
なし