

学位論文審査結果の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 基礎医学系講座 腫瘍病理学分野	氏 名	金山 和樹
審 査 委 員	主 査 那谷 雅之 副 査 成田 正明 副 査 村田 真理子		

(学位論文審査結果の要旨)

Significant intratumoral heterogeneity of HER2 status in gastric cancer: a comparative study among IHC, FISH, and DISH

著者らは論文において下記の内容を述べている。

Human epidermal growth factor receptor 2 (以下 HER2) 遺伝子はヒト上皮増殖因子受容体(EGFR)と類似の構造を有する癌遺伝子として同定された。HER2 遺伝子のコードする産物(HER2 タンパク)は、細胞膜を貫通する受容体型糖タンパクでチロシン残基のリン酸化により活性化され、ras/raf などを経たシグナル伝達経路を介して細胞増殖に関与している。ヒト胃癌症例では、約 10～30%で HER2 遺伝子増幅と HER2 タンパク過剰発現が認められ、2011 年 3 月から HER2 タンパク過剰発現および HER2 遺伝子増幅が確認された治癒切除不能な進行・再発胃癌に対してハーセプチンが適応されている。臨床において化学療法選択前に HER2 検査の実施が不可欠であり、正確な評価が重要である。しかし、胃癌での HER2 遺伝子増幅は予後因子としての意義が未確定であること、また同一症例における腫瘍内 HER2 遺伝子増幅の不均一性が高く、生検組織での微小検体による HER2 遺伝子増幅の評価が問題となる。これらの背景を踏まえて、本論文では生検組織での HER2 遺伝子増幅の評価の精度および HER2 遺伝子増幅と腫瘍生物学的特徴について検討した。

対象は、2009年～2011年の間に三重大学医学部附属病院で施行された生検組織108例と同一患者の手術材料70例とした。方法は、IHC法、FISH法、DISH法を用いてHER2 遺伝子増幅の評価を行った。HER2遺伝子増幅の評価における生検組織と手術材料の一致率は91.4%、生検組織での感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ50.0%、100%、100%、90.6%であった。生検組織と手術材料の間で乖離症例は6例存在し、全例において生検組織でHER2遺伝子増幅陰性と評価されていた。また、乖離症例5例中6例が手術材料においてHER2腫瘍内不均一性を示していた。生検組織でHER2腫瘍内不均一性を正確に評価するために必要な腫瘍組織片数を検討した結果、4片以上の腫瘍組

組織片の採取が必要と考えられた。HER2遺伝子増幅と臨床病理学的特徴について検討を行った結果、HER2遺伝子増幅は腸型(intestinal type)の組織型を示す胃癌と有意に相関し、深達度、リンパ節転移、病期、リンパ管侵襲の臨床病理学的因子と有意な相関を示した。これらの結果から、生検組織でのHER2遺伝子増幅の評価は、ハーセプチンの治療効果予測に有用であるが、HER2腫瘍内不均一性はその評価に影響を及ぼすと考ええる。また、HER2遺伝子増幅は腸型(intestinal type)に特異的な変異であり、予後不良因子と考える。とした論文であり、学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

Cancer Science

Accepted: January 11, 2016

doi: 10.1111/cas.12886

Kazuki Kanayama, Hiroshi Imai, Misao Yoneda, Yoshifumi S. Hirokawa, Taizo Shiraishi