

氏 名	藤 田 美奈子
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 5 7 5 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 1 年 3 月 2 5 日
学 位 論 文 題 目	HER1-4 expression status correlates with the efficacy of gefitinib treatment and tumor cell proliferative activity in non-small cell lung cancer  (非小細胞肺癌における HER1-4 発現とゲフィチニブの治療効果及び腫瘍細胞の増殖活性の関連性について)
審 査 委 員	主 査 教 授 谷 徹 副 査 教 授 田 中 俊 宏 副 査 教 授 山 本 学

## 論文内容要旨

*整理番号	580	(ふりがな) 氏名	かしたみなこ 藤田美奈子
学位論文題目	HER1-4 expression status correlates with the efficacy of gefitinib treatment and tumor cell proliferative activity in non-small cell lung cancer (非小細胞肺癌における HER1-4 発現と ゲフィチニブの治療効果 及び 腫瘍細胞の増殖活性の関連性について )		
<p><b>【目的】</b></p> <p>EGFR (上皮増殖因子受容体) は Erb-B 遺伝子によりコードされているヒト上皮増殖因子受容体ファミリー(HER ファミリー)に属し、肺癌の増殖に寄与している。チロシンキナーゼドメインに遺伝子変異のある EGFR は野生型 EGFR より強くシグナルを増強するため、抗 EGFR 療法での増殖抑制効果 (感受性) が高いことがわかっている。しかしながら、HER ファミリーの機能は、HER2-4 とヘテロダイマー形成などの相互作用することによっても修飾される可能性がある。本研究では抗 EGFR 製剤であるゲフィチニブ投与の治療効果や副作用が判定できている非小細胞肺癌症例について、HER1-4 の発現状況が治療効果の関係や、腫瘍細胞の増殖能に及ぼす意義を検討するために実施した。また、ゲフィチニブ著効例については、EGFR チロシンキナーゼドメインの変異についても追加検討を加えて遺伝子変異と HER1-4 の発現状況の関連の解析も行った。</p> <p><b>【方法】</b></p> <p>研究には 1993 年から 2006 年までの 滋賀医科大学呼吸器外科において 手術もしくは生検後、ゲフィチニブにより加療された 52 症例のホルマリン固定パラフィン包埋材料を用いた。標本を薄切後、免疫組織化学的に EGFR、HER2、HER3、HER4 の発現を検討し、腫瘍細胞の増殖能は Ki-67 免疫組織染色にて評価した。治療効果判定は、Southwest Oncology Group modification of Union Internationale Contrele Cancer/WHO criteria に基づき 4 週後に判定した。著効例 (CR+PR) 17 例のうち標本利用が可能であった 13 例について PCR-Invader assay により EGFR の遺伝子変異を同定した。</p> <p><b>【結果】</b></p> <p>検索症例の組織型は腺癌 37 例、扁平上皮癌 11 例、腺扁平上皮癌 1 例、大細胞癌 2 例であった。EGFR は 52 例中 43 例で陽性で各組織型で高頻度に陽性であった。HER2 および HER3 は腺癌での発現が大半を占め、HER2 陽性 13 例中 12 例で HER3 は 18 例の陽性例中 16 例が腺癌で、陽性例のほとんどが papillary type であった。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

(続 紙)

EGFR, HER2, HER3 の共発現は 7 例に認め、いずれも腺癌であった。HER4 陽性例は 1 例のみであった。ゲフィチニブは 52 例中 32 例が有効 (CR+PR+SD) であったが、治療効果と EGFR の染色強度には関連性を認めなかった。EGFR 遺伝子変異は著効例 (CR+PR 群) 13 例中 9 例に認められ、全例腺癌であった。また、EGFR, HER2, HER3 の共発現 7 例のうち 6 例で治療の有効性が認められ、4 例で遺伝子変異が見られた。組織型別 Ki-67 標識率の平均値を比較した結果腺癌ではほかの組織型のものより student' s t-test により統計学的に有意に低く、腺癌中では HER3 陽性群の標識率が HER3 陰性群よりも有意に低値であった。HER2 は陽性例でも発現程度が軽く、腫瘍細胞の増殖能との関連は認めなかった。

**【考察】**

非小細胞肺癌では 52 例中 43 例の各種の組織型の症例で種々の強度の EGFR の発現が認められた。一方、HER2, HER3 の発現は腺癌に偏り、他の組織型での発現はまれであった。また HER3 陽性腺癌は、HER3 陰性腺癌に比して有意に Ki-67 標識率の平均率が低く、組織学的には分化した papillary type が大半を占めていた。したがって、HER3 は腺癌の増殖能を抑制し細胞の成熟や分化した Papillary な構造の形成に寄与している可能性が示唆された。ゲフィチニブの治療効果は、EGFR の発現強度との間に相関性を認めなかったが、HER2, HER との共発現症例では 7 例中 6 例と有効例が高頻度に認められた。文献的には、ゲフィチニブに感受性培養癌細胞株では HER3 は EGF の細胞内での刺激伝達にかかわる IP3/Akt 系路上でアポトーシスの阻害に寄与している。また、EGFR 陽性 HER3 の過剰発現細胞株ではゲフィチニブは Akt 活性を抑制により増殖抑制を生じる事が報告されており、HER3 はゲフィチニブ感受性と関連している事が判明している。さらに EGFR, HER2, HER3 共発現がある場合は個々の成分の発現強度が少ない場合でも HER2, HER3 のヘテロダイマー形成が促進され、EGFR と HER2 を強く発現している症例と同程度にゲフィチニブに対する感受性が増強されるとも報告されている。このようなデータは我々の解析により EGFR, HER2, HER3 の共発現を認めた症例でゲフィチニブが奏功した事とも符合し、HER2 及び HER3 の EGFR を介したシグナル伝達経路の修飾が効果に寄与していた可能性を示唆する所見と思われる。また、EGFR, HER2, HER3 の共発現例では 6 例中 4 例と高頻度に遺伝子変異が認められ、変異例全例 PR であった。この事実は EGFR 遺伝子変異で治療効果には遺伝子そのものの変異効果に加えて HER2, HER3 の発現を高頻度に随伴することが寄与している事を示唆するものと思われた。しかしながら、ゲフィチニブは EGFR 以外の増殖因子のチロシンキナーゼを抑制する可能性もあり、この治療に抵抗性のある腫瘍には EGFR から IP3/Akt を介さず増殖刺激伝達する経路を有するものが見出されている。今回の解析でもゲフィチニブの効果を EGFR から IP3/Akt のシグナル経路の阻害のみでは説明しきれない症例も認められ、ゲフィチニブの治療効果の予測には EGFR 以外の成長因子受容体の解析が必要であると考えられた。

**【結論】**

非小細胞肺癌において EGFR, HER2, HER3 の共発現がゲフィチニブの効果予測に有用であった。腺癌において HER3 の発現が増殖機能に関連があると考えられた。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	580	氏名	藤田 美奈子
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>手術および生検で得られた非小細胞肺癌標本のうち、ゲフィチニブで加療された症例に対して、EGFR, HER2-4 の発現状況が治療効果の関係や腫瘍細胞の増殖に及ぼす意義を免疫組織化学的に検討した。また、ゲフィチニブ著効例については EGFR チロシンキナーゼドメインの変異について追加検討を加えて、遺伝子変異と HER1-4 の発現状況の関連の解析を行った。その結果、EGFR は各種の細胞型で種々の強度の発現が認められた。腺癌の中で HER3 陽性例は Papillary type が大半を占め、それらの Ki-67 標識率の平均値は HER3 陰性腺癌と比して有意に低値であった。従って、HER3 は腺癌の増殖を抑制し細胞の成熟や分化した Papillary な構造の形成に寄与している可能性が示唆された。また治療効果と発現との関連性では EGFR の染色強度と効果は相関性を認めなかったが、EGFR, HER2, HER3 の共発現例では有効例、かつ EGFR 遺伝子変異が高頻度に認められた。この事実は EGFR 遺伝子変異で治療効果には遺伝子変異そのものの効果に加えて HER2, HER3 の発現を随伴することが寄与している事を示唆するものと思われた。しかしながら遺伝子変異だけでは説明出来ず、ゲフィチニブの効果予測には EGFR 以外の成長因子受容体の解析が必要と考えられた。</p> <p>以上のように本研究は非小細胞肺癌の本論文は非小細胞肺癌の病態の解明と治療の向上に寄与するものであり、博士(医学)の学位授与に値する。</p>			
(平成 20 年 8 月 27 日)			