京都大学	博士（　医学　）	氏　名	片岡　佳樹
論文題目	HER2 expression and its clinicopathological features in resectable gastric cancer (胃癌治癒切除例における HER2 発現とその臨床病理学的特徴)		

（論文内容の要旨）

無作為比較試験（ToGA 試験）において HER2 陽性進行・再発胃癌に対する Trastuzumab の有効性が証明され、今後、治癒切除胃癌に対しても補助療法としての効果が期待される。今まで胃癌の HER2 発現について多くの研究がなされたが、評価基準が異なるため研究報告間で結果に違いがある。ToGA 試験では胃癌の特徴を考慮して、新たな免疫染色(IHC)の評価基準が採用された。今後、治癒切除胃癌に対して適切な臨床試験を計画するためにも、治癒切除胃癌の HER2 陽性率を適切に評価する必要がある。今回、ToGA 試験で使用された標準化された評価基準を用いて治癒切除胃癌の HER2 発現を検索した。また、胃癌における HER2 発現の不均一性について考察し、HER2 遺伝子増幅の評価は現在標準とされている Fluorescence in situ hybridization(FISH)と新しい方法である Dual-color in situ hybridization(DISH)を比較した。2001 年から 2007 年の 7 年間に、京都大学医学部付属病院消化管外科で治癒切除が行われた初発胃癌連続症例 213 例を対象とした。原発巣の代表切片について HER2 の IHC と DISH を行った。213 例中 IHC2+/3+または DISH+であった 32 例と、その他の IHC0/1+であった症例から無作為に 43 例を選び FISH を行い、DISH との比較を行った。その結果、HER2 陽性と判定されたのは 25 例(11.7%)であった。HER2 陽性は予後が悪い傾向であったが、有意差は認めなかった。しかし、TNM stage ⅠB/Ⅱ群とⅢ/Ⅳ群の 2 群に分けた場合、TNM stageⅢ/Ⅳ群では HER2 陽性が有意に予後不良であった。FISH を行った 75 例のうち、4 例は FISH による評価が出来なかった。DISH と FISH を比較すると 4 例(5.6%)が不一致で、3 例の IHC3+と 1 例の IHC2+かつ DISH+の症例が FISH-と判定された。HER2 陽性 25 例のうち、HER2 発現細胞の割合が 50%未満のものが 9 例(36%)あり、胃癌での HER2 発現の不均一性が示唆された。IHC3+または IHC2+かつ DISH+を HER2 陽性とした場合、ToGA 試験の HER2 陽性率は 17.1%であったが、最近の治癒切除胃癌に限った報告でも 8.1%であり、治癒切除胃癌は進行・再発胃癌と比較して HER2 陽性率が低い可能性がある。HER2 発現が独立した予後因子とされる乳癌とは異なり、治癒切除胃癌においては予後因子ではなかった。しかし、TNM stageⅢ/Ⅳ群では HER2 発現が有意に予後不良であり、進行胃癌では HER2 は予後因子である可能性がある。胃癌は乳癌より HER2 発現が不均一であること多いとされている。今回も、多くが不均一な HER2 発現を示しており、DISH と FISH の比較では 4 例(5.6%)が不一致でいずれも DISH+、FISH-であった。以上より、切除標本での HER2 遺伝子増幅の判定には、光学顕微鏡により IHC と比較検討可能な DISH が FISH よりも有用であると考えられた。

（論文審査の結果の要旨）

無作為化比較試験（ToGA試験）においてHER2陽性進行・再発胃癌に対するTrastuzumabの有効性が証明され、HER2の判定基準も標準化された。この評価基準を用いて胃癌治癒切除例のHER2発現を検索しHER2陽性率の検討および予後との関係の評価を行った。2001年から2007年に当科で治癒切除が行われた初発胃癌213例を対象とし、原発巣の切除標本でHER2の免疫組織染色(IHC)とDual-color in situ hybridization(DISH)を行いHER2発現の評価を行った。また、75症例(IHC2+/3+またはDISH+の32例とその他は無作為に43例を選択)においてDISH とFluorescence in situ hybridization(FISH)との比較を行った。その結果、HER2陽性は25例(11.7%)であった。そのうちHER2発現細胞の割合が50%未満のものが9例(36%)あり、胃癌でのHER2発現の不均一性が示唆された。DISHとFISHの比較では4例(5.6%)が不一致で、いずれもDISH+、FISH-であった。以上より、切除標本でのHER2遺伝子増幅の判定には、光学顕微鏡によりIHCと比較検討可能なDISHがFISHよりも有用であると考えられた。全症例の検討では全生存期間、無再発生存期間ともにHER2陽性群と陰性群の間で有意差を認めなかった。しかし、サブグループ解析のTNM stageⅢ/Ⅳ群ではHER2陽性群が有意(P=0.0147)に予後不良であり、HER2発現は進行胃癌の予後因子である可能性が示唆された。

以上の研究は、胃癌治癒切除例での HER2 発現の解明に貢献し、今後の胃癌診療に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（　医学　）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 25 年 2 月 21 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降