

# 研究報告書

一般課題：B  
(平成27年度)

平成29年10月25日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 鈴鹿医療科学大学保健衛生学部  
(三重大学大学院医学系研究科腫瘍病理学)

住 所 三重県鈴鹿市岸岡町1001番地1  
(三重県津市江戸橋2-174)

研究者氏名 金山 和樹



(研究課題)

早期胃癌における腫瘍進展とHER2遺伝子異常の関連性の解明

平成28年2月19日付助成金交付のあった標記一般課題：Bについて研究が終了致しましたのでご報告いたします。

## 【研究目的】

申請者らは、進行胃癌を中心にHER2遺伝子増幅と臨床病理学的特徴の関連性について検討を行い、HER2遺伝子増幅を示す腸型胃癌は予後因子となる深達度、リンパ節転移、TNM分類、リンパ管侵襲との間に有意な相関を認めることを報告した(Kanayama, et al. Cancer Sci. 2016)。さらに、早期胃癌(粘膜内癌)においてもHER2タンパク過剰発現とHER2遺伝子増幅を示す症例があることを見いだしたため、本研究では、粘膜内癌でのHER2遺伝子増幅の頻度や腫瘍内不均一性の検討を行い、初期病変における腫瘍進展とHER2遺伝子増幅との関連を明らかにすることを目的とした。

## 【研究方法】

三重大学医学部附属病院で過去に内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD、EMR)によって切除された早期胃癌149例と腺腫25例を対象にHER2免疫組織化学染色とHER2 DISH法を行い、HER2タンパク過剰発現とHER2遺伝子増幅の相関性および臨床病理学的特徴(Vienna分類、腫瘍径、粘膜筋板への浸潤の有無、粘膜下層への浸潤の有無、核異型度など)との関連性について解析を行った。

## 【結果】

HER2 タンパク過剰発現と HER2 遺伝子増幅は良好な相関性を示し、早期胃癌 149 例中 35 例 (23.5%) の HER2 遺伝子増幅を認めた。また、35 例のうち 26 例 (74.3%) で HER2 腫瘍内不均一性を示した (右図)。一方、腺腫 25 例では HER2 タンパク過剰発現および遺伝子増幅は認められなかった。

HER2 遺伝子増幅と臨床病理学的特徴の解析において、HER2 遺伝子増幅は Vienna 分類と有意な相関を示した ( $P=0.0040$ ) (表 1)。さらに、HER2 発現のヘテロのパターンは Category 4.2 (粘膜内癌) から認められたのに対して、ホモのパターンは Category 5.1 (浸潤癌) から認められた。しかし、腫瘍径や核異型度、粘膜筋板・粘膜下層への浸潤の有無および距離との有意な関連性は認められなかった。

図1 HER2腫瘍内不均一性を示した早期胃癌の一例

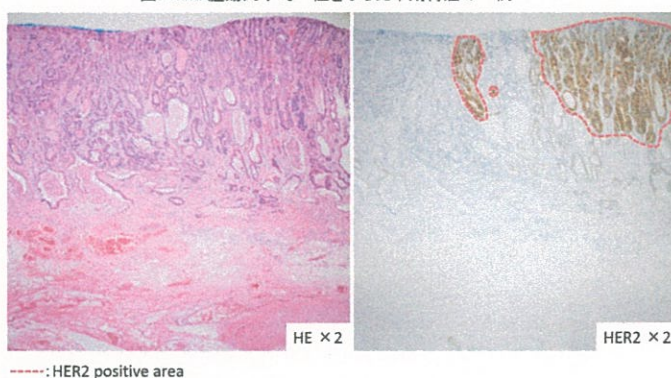


表1 HER2遺伝子増幅とVienna分類の比較

Vienna classification	HER2 status		Total
	Unamplified (%)	Amplified (%)	
Category 4.2	15 (93.7)	1 (6.3)	16
Category 4.3	20 (83.3)	4 (16.7)	24
Category 5.1	67 (76.1)	21 (23.9)	88
Category 5.2	12 (57.1)	9 (42.9)	21
<b>Total</b>	<b>114</b>	<b>35</b>	<b>149</b>

## 【考察】

本研究において、胃癌における HER2 遺伝子増幅は癌の初期段階 (粘膜内癌) で発生する変異であり、その多くが HER2 腫瘍内不均一性を示すことが明らかとなった。このことから、進行胃癌で多く認められる HER2 腫瘍内不均一性は、粘膜内で出現した HER2 遺伝子増幅を有する腫瘍細胞が遺伝子非増幅腫瘍細胞と自立性あるいは非自立性増殖をすることで形成されていくことが推察されるが、その形成機序に関わる分子メカニズムについては今後の課題と考える。

HER2 遺伝子増幅と臨床病理学的特徴の解析において、Vienna 分類との間に有意な関連性を認めたが、腫瘍径や核異型度、粘膜筋板・粘膜下層への浸潤の有無および距離との有意な関連性は認められなかった。この知見から、粘膜内から粘膜下層浸潤の間では、HER2 遺伝子異常が腫瘍進展をきたすというよりも、腫瘍進展とともに HER2 遺伝子異常が生じやすくなると思われる。しかし、進行胃癌のデータと本研究のデータを比較すると、進行胃癌では早期胃癌に比べてホモの割合が高くヘテロの割合が低いことから、HER2 発現のホモのパターンを示す早期胃癌は進行胃癌へと腫瘍進展をきたすリスクが高いことが示唆された (上表)。HER2 の発現パターンによって腫瘍進展のリスクが異なる可能性があるため、ホモとヘテロの分子生物学的背景の相違を探索する必要があり今後の検討課題とする。

早期胃癌と進行胃癌のHER2遺伝子増幅の比較

	Early gastric cancer (n=149)	Advanced gastric cancer <sup>1)</sup> (n=46)*
HER2 gene amplification	22.9%	21.3%
Heterogeneous pattern	72.7%	50.0% ↓
Homogeneous pattern	27.3%	50.0% ↑

<sup>1)</sup>Kanayama K, Imai H, et al. Cancer Sci. 2016 Apr;107(4):536-42.

\*: 生検と手術材料

上記検討課題については本年度内に進めることはできなかったが、現在、HER2 発現のヘテロのパターンを示す症例の分子生物学的解析に取り組んでおり、学会、論文と報告していく予定である。