

氏名	にいづま のぶちか 新妻 展近
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	Fluorescence in situ hybridization 法と免疫組織化学法による乳がん HER3 の定量的診断法の開発
論文審査委員	主査 教授 大内 憲明 教授 石岡千加史 教授 鈴木 貴

論文内容要旨

【目的および背景】1985 年、上皮成長因子受容体 (EGFR) に類似した受容体型チロシンキナーゼがクローニングされ、それ以降、ヒト EGFR 関連物質 (HER) が注目を浴びるようになった。EGFR (HER1) や HER2 は種々の癌で発現しており、それに対する分子標的治療薬が、大腸癌、非小細胞性肺癌、乳癌において現在すでに臨床で広く使われている。HER3 は HER ファミリーの一つで、種々の癌で発現していることが知られており、近年特に注目されてきている。HER3 は他の HER ファミリー受容体とダイマー形成することで下流へシグナル伝達を行い、細胞の増殖や生存を促すと考えられており、HER2・HER3 の組み合わせは最もシグナル活性が強いと考えられている。様々な癌種において HER3 の発現量と予後の悪さは有意に相関すると報告されており、HER1・HER2 に対する分子標的薬の治療抵抗性にも HER3 が関与しているとも言われている。培養細胞レベルでは抗 HER3 薬によるがん治療の有効性も示唆する報告もあり、今後は HER3 をターゲットにした治療薬の開発が期待される場所である。しかし、HER1・HER2 の診断方法が確立しているのに対して、現在 HER3 の発現量に対する評価法はまだ定まっておらず、各研究者が独自の評価法で判定しているのが現状である。そこで今回、HER3 診断法に対する現時点での問題点を挙げ、より優れた新しい評価方法を開発することを試みた。

【方法】2009.1.1～2011.5.31 の期間にセンチネルリンパ節生検を施行された乳癌手術症例の中で、リンパ節に転移を伴った 24 症例の原発巣組織に対して、Fluorescent in situ hybridization (FISH) 法と抗 HER3 抗体を用いた免疫組織化学法による HER3 発現量の評価を行った。FISH 法は定量的検査であり、HER2 においては現在、HER2 遺伝子数/セントロメア数の比で数値化され、遺伝子増幅の有無を判定されている。しかしこの方法では、染色体ごと増幅している場合、HER3 遺伝子数は増えているにも関わらずスコアが低く評価されてしまうことになる。本研究で

は、HER3 における FISH 法において、HER3 遺伝子数/細胞数の比で数値化した評価も加えて、免疫組織化学法との相関性を比較した。一方で免疫組織化学法は従来、目視によって染色強度を数段階に分類して評価されているが、その診断の定量性は低い。精度の高い判定を行うにはより定量化する方法が望ましい。本研究では免疫組織化学法の染色強度を定量化するために、種々の画像処理を加えて解析し、FISH 法との相関性を比較した。

【結果】FISH 法において、HER3/セントロメア比では免疫組織化学法との相関性は低かったのに対して、HER3/細胞比と免疫組織化学法では、より強い相関が認められた。また、免疫組織化学法においては、染色強度を2～4段階にスコア化した数値に比べて、定量的に解析した数値ではFISH 法とより強い相関を認めた。

【考察】HER3 は HER2 に比べて遺伝子増幅の割合が少なく、従来行われているスコアリング（HER3/セントロメア比）では非常に狭い範囲の数値しか示さない。しかし実際には染色体ごと増幅しているものは頻繁に観察され、この場合には HER3 遺伝子数は増加しているにも関わらず、従来の評価方法では少なく見積もられてしまうことになる。今回の結果からは、免疫組織化学法の染色強度を定量化した数値と、FISH の新しいスコアリング（HER3/細胞比）の間には、有意な相関が認められた。このことは、両者の評価方法がともに従来のものよりも適切に評価されていることを示唆する。これらの判定方法が、今後 HER3 を対象とした治療が発展した際の治療効果予測に役立つ可能性があるとして期待された。

