

## 受賞対象論文

Ninomiya K, Hata T, Yoshioka H, Ohashi K, Bessho A, Hosokawa S, Ishikawa N, Yamasaki M, Shibayama T, Aoe K, Kozuki T, Harita S, Ueda Y, Murakami T, Fujimoto N, Yanai H, Toyooka S, Takata M, Hotta K, Kiura K; HER2-CS Network: A Prospective Cohort Study to Define the Clinical Features and Outcome of Lung Cancers Harboring HER2 Aberration in Japan (HER2-CS STUDY). *Chest* (2019) 156, 357-366.

## ハイライト

- ・2015～2016年に向け、中国四国39施設で肺癌の観察研究（レジストリ）を構築した。
- ・1,126検体の HER2 異常を検索し、HER2 異常の臨床的特徴を明らかにした。
- ・肺癌において、HER2 遺伝子変異および HER2 高発現は異なる患者集団であった。

## 二宮 貴一郎

Kiichiro Ninomiya



## 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 血液・腫瘍・呼吸器内科学

Department of Hematology, Oncology and Respiratory Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

### <プロフィール>

平成21年 3月 岡山大学医学部医学科卒業  
 平成21年 4月 公立学校共済組合中国中央病院 初期研修医  
 平成23年 4月 公立学校共済組合中国中央病院 後期研修医  
 平成25年 4月 岡山大学病院 呼吸器・アレルギー内科 医員  
 平成26年 4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程入学  
 平成30年 1月 岡山大学病院 呼吸器・アレルギー内科 助教  
 平成30年 6月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程修了  
 平成30年 6月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 血液・腫瘍・呼吸器内科学 助教  
 現在に至る

### 研究の背景と経緯

HER2(ERBB2)は、ヒト上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor; EGFR)ファミリーに属するタンパクのひとつであり、複数の癌腫においてHER2遺伝子の増幅や変異などの異常が報告されている。HER2異常を認める主な癌腫は乳癌および胃癌であることは1990年代ころから報告されており、またHER2異常を有する乳癌および胃癌は独立した予後不良因子であった。さらに、そのHER2異常に対して標的となる治療(主には抗HER2抗体)が開発され、それらの癌腫を有する患者の予後を改善させるまでに至っている。しかしながら、肺癌におけるHER2異常は以前からある程度認められることがわかってきたものの、その詳細は明らかになっておらず治療開発も順調ではなかった。そこで、我々は日本人におけるHER2異常の頻度やその臨床的特徴を明らかにすること(本研究)に加えて、HER2異常に対する新規HER2阻害薬の効果を探索する試験を計画するに至った。

なお本研究は、臨床研究中核拠点病院である岡山大学病院で計画された「アンメットメディカルニーズ克服のための創薬と育薬」(厚生労働科学研究費補助金および日本医療研究開発機構)による資金援助により、木浦勝行教授を代表として実施されたものである<sup>1)</sup>。筆頭演者は、主に本研究のHER2検査の実施およびレジストリの作成・構築について中心的な業務を担った。

### 研究成果の内容

2015年2月から2016年12月までに、中国四国39施設から1,185症例の肺癌患者が登録され、1,126例もの肺癌残余検体を収集することができた。さらに、生存情報を加味した1,119例の肺癌レジストリを構築した。

ここから、上記試料を用いた検査結果およびレジストリで得られた成果を纏める。1,126例の肺癌残余検体を用いて、HER2異常の検索を行った。HER2異常のうち、HER2免疫染色(IHC)および遺伝子増幅(FISH)の解析は外部委託(SRL)にて行った。また、HER2遺

伝子変異の検出についてはEGFR 遺伝子変異陰性例でのみ行い、DNA 抽出およびダイレクトシーケンス実施を外部委託（Genetic Labo）し、遺伝子変異の検出の評価は当教室で実施した。HER2-IHC については、岡山大学病院病理診断科の柳井広之教授のご協力の元、バリデーションにより乳癌より胃癌の評価に近いことが示され<sup>2)</sup>、胃癌の評価に準ずることとした。検査結果を以下に示す。HER2-IHC は、それぞれ3+で3.0%（34例）、2+で17.1%（193例）と、肺癌において約20%程度の陽性が認められた。ただし、IHC 高発現においてHER2-FISH 検査は3+で75%、2+で25%程度と低い陽性率であり、乳癌や胃癌と比較すると総じてHER2-IHC や FISH の発現は低かった。また、HER2 遺伝子変異においては1.9%（21例）に認め、そのほとんどがHER2 Exon20領域の挿入変異であった。なお、HER2 遺伝子変異とHER2 高発現（IHC 3+）症例に重複が認められなかった点は興味深い。

HER2 異常の臨床的特徴を明らかにするため、今回の検査結果とレジストリから得られた患者背景ならびに生存情報を紐づけることで解析を行った。先ほど述べた通り、HER2 高発現例とHER2 遺伝子変異陽性例には重複が認められなかったが、HER2 高発現は男性、既喫煙者で多く、HER2 遺伝子変異は若年女性、非喫煙者で多く認められ、両群間の患者背景は有意に異なっていた。以上のことから、HER2 高発現の肺癌と

HER2 遺伝子変異を有する肺癌は臨床遺伝学的に発生が異なる腫瘍と考えられた。また生存期間をみると、HER2 異常（ここではIHC 3+、IHC 2+ /FISH +もしくはHER2 遺伝子変異のいずれかが陽性）の患者集団は、EGFR 遺伝子変異陽性例やALK 融合遺伝子陽性例といった標的治療がある集団と比較し有意に不良であり、さらに遺伝子異常を認めない患者集団と比較しても予後不良の傾向がみられた（図1）。以上のことから、HER2 異常を有する患者集団は極めて予後不良であり、乳癌や胃癌のようにそれらを標的とした治療薬の開発が求められることが明確となった。

### 研究成果の意義

まず、本研究に賛同いただいた中国四国39施設もの先生方から1,000例を超えるご協力を頂き、これほど大規模なレジストリを構築できたことは非常に意義があるものと考えている。これらは、中国四国の肺癌診療に携わる先生方が学閥などを越え、学問的興味に基づいて本研究の趣旨に賛同いただき、ご尽力頂いた賜物と考えている。皆様方には、この場を借りて感謝申し上げます。これらの協力体制の構築により、現在のNPO 法人中国・四国呼吸器疾患関連事業包括的支援機構（CS-lung）設立につながっており、さらなる臨床研究の実施体制の構築に寄与している。

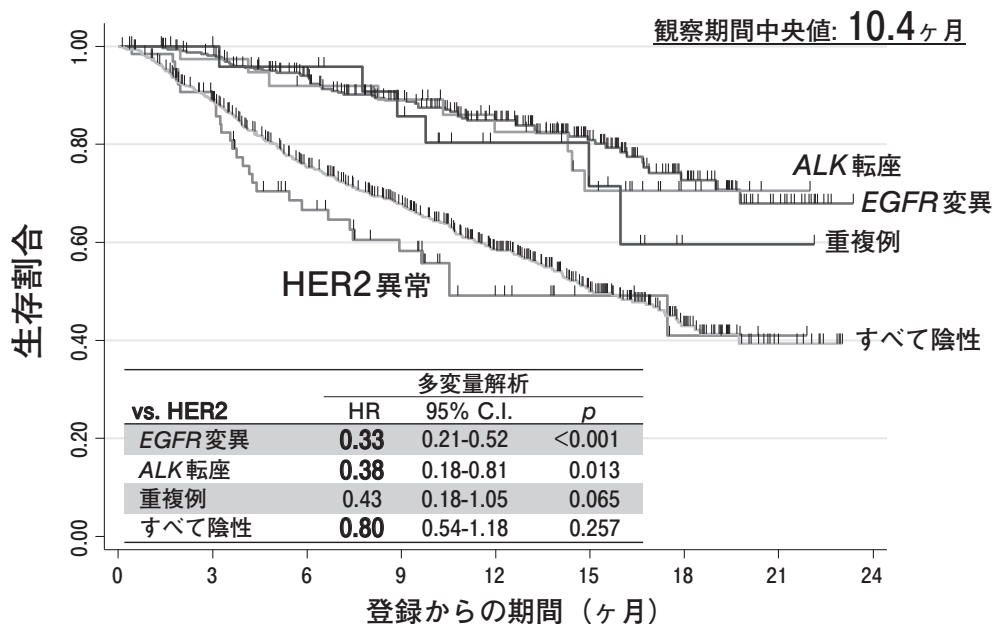


図1 分子異常別全生存期間

本研究の医学的な成果として、まず1つは肺癌におけるHER2異常を明らかにすることが出来た点にある。今回認められたHER2異常(IHC 3+, IHC 2+/FISH+もしくはHER2遺伝子変異のいずれかが陽性)は合計で88例(7.8%)認められた。本研究の陽性例は、医師主導治験「標準化学療法後再発・増悪または標準化学療法不応性のHER2陽性非小細胞肺癌患者を対象としたトラスツズマブエムタンシン(遺伝子組換え)の第II相試験<sup>3)</sup>」に参加可能となり、陽性例の15例(17%)が治験薬による治療を受けることができた。残念ながら治験薬の効果は限定的であった<sup>4)</sup>が、その後の治療開発の一助となっている。さらに、HER2異常には臨床遺伝的に異なる2つの集団があることが明らかになった。上述した治験においてもHER2標的治療において効果が異なる傾向が認められており、今後はそれらを分けて治療開発する必要があることが明らかになった。その成果は、現在全国で行われているHER2遺伝子変異陽性例に対する治験に反映されている。

## 今後の展開や展望

上述したとおり、本レジストリを通じて中国四国の多くの先生方のご尽力を頂くことで、貴重な連携・協力体制を構築するに至った。現在、そのプラットフォームを利用し2つの医師主導臨床研究「活性型EGFR遺伝子変異を有する進行・再発非小細胞肺癌患者に対する一次治療としてのアファチニブ+ベバシズマブ併用療法とアファチニブ単剤療法のランダム化第II相試験(AfaBev-CS)<sup>5)</sup>」, 「高齢非小細胞肺癌患者の患者満足度に対する機能評価(GA)の有用性を検討するクラスターランダム化第III相比較臨床試験(NEJ041/CS-Lung001)」が行われており、その成果に期待したい。

また、本研究は検査を実施するにあたり多数の肺癌残余検体を有している。今回の検討で認められたHER2遺伝子変異陽性例は現時点で最も治療開発に近いと考えられており、その残余腫瘍DNAを用いて次世代シーケンサーによる解析を行い、その遺伝学的

特徴をより詳細に検討することを現在計画中である。なお、筆頭演者は上記研究により科学研究費助成事業：若手研究(2019年)に採択された。

以上、今回我々が実施したHER2-CS STUDYの大枠を概説させていただいた。最後に本研究は、検体の提出に同意いただいた患者の皆さま、中国四国の多数の先生方、SRLならびにGenetic Laboの検査実施会社、岡山大学病院 ARO、岡山大学病院病理部などのご協力により実施された。この場を借りて、ご協力いただいた皆様方に心より感謝申し上げたい。

## 文 献

- 1) 木浦勝行, 堀田勝幸, 佐藤晃子, 大橋圭明, 二宮 崇, 他: HER2 異常等の低頻度の分子異常を有する非小細胞肺癌の臨床病理学的特徴を明らかにするための前向き観察研究(HER2-CSStudy)と標準化学療法後再発・増悪または標準化学療法不応性のHER2陽性非小細胞肺癌患者を対象としたトラスツズマブエムタンシン(遺伝子組換え)の第2相試験: 岡山医会誌(2015) 127, 127-132.
- 2) Hotta K, Yanai H, Ohashi K, Ninomiya K, Nakashima H, et al: Pilot evaluation of a HER2 testing in non-small-cell lung cancer. J Clin Pathol (2020) 73, 353-357.
- 3) Ohashi K, Hotta K, Hirata T, Aoe K, Kozuki T, et al.: Trastuzumab Emtansine in HER2+ Recurrent Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Study Protocol. Clin Lung Cancer (2017) 18, 92-95.
- 4) Hotta K, Aoe K, Kozuki T, Ohashi K, Ninomiya K, et al.: A Phase II Study of Trastuzumab Emtansine in HER2-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol (2018) 13, 273-279.
- 5) Ninomiya T, Ishikawa N, Inoue K, Kubo T, Yasugi M, et al.: Phase 2 Study of Afatinib Alone or Combined With Bevacizumab in Chemonaive Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations: AfaBev-CS Study Protocol. Clin Lung Cancer (2019) 20, 134-138.

令和2年4月6日受稿  
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1  
電話: 086-235-7227 FAX: 086-232-8226  
E-mail: kiichiro\_nino@okayama-u.ac.jp