HER2 Gene Mutations in Non-Small Cell Lung Carcinomas: Concurrence with HER2 Gene Amplification and HER2 Protein Expression and Phosphorylation

メタデータ	言語: English
	出版者:
	公開日: 2015-03-20
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 鈴木, 未希子
	メールアドレス:
	所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001726

授与機関名　順天堂大学

学位記番号　甲第 1629 号

HER2 Gene Mutations in Non-Small Cell Lung Carcinomas: Concurrence with *HER2* Gene Amplification and HER2 Protein Expression and Phosphorylation

(非小細胞肺癌における HER2 遺伝子変異)

鈴木　未希子（すずき　みきこ）

博士（医学）

論文内容の要旨

HER2 蛋白の過剰発現や遺伝子増幅は、乳癌・胃癌をはじめとする多くの癌種でその進行や予後に対して重要な役割を果たしている。

非小細胞肺癌における HER2 遺伝子変異は 2004 年に初めて報告され、頻度は 1～4.8%とされている。その臨床病理学的特徴や、HER2 蛋白発現・遺伝子増幅との関連は明らかにはなっていない。

本研究では、HER2 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌における臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的とした。HER2 蛋白発現・遺伝子増幅・リン酸化についても併せて検討した。

対象は 1993 年から 2009 年に手術を施行された原発性肺癌 1275 例(腺癌 1055 例, 扁平上皮癌 146 例大細胞癌 8 例多形癌・肉腫様癌 8 例腺扁平上皮癌 64 例)。
HER2 遺伝子変異検出には高解像度融解曲線分析(High-resolution melting analysis: HAMA)を使用した。HER2 遺伝子変異のほかに、BRAF、EGFR(DEL と L858R)、KRAS 遺伝子変異を HAMA を用いて検出した。ALK に関してはスクリーニングに免疫組織染色法を用い、ALK 発現を認めたものは RT-PCR と FISH で確認を行った。

HER2 蛋白発現は免疫組織染色法を用いて、HER2 遺伝子増幅は bright-field in situ hybridization を用いて評価した。

HER2 蛋白発現・遺伝子増幅・遺伝子変異を認めた 249 例に対しては免疫組織染色法を用いて HER2 受容体活性化についても評価した。

結果、HER2 遺伝子変異は非小細胞肺癌の 3.6%で認められ、全て腺癌であった。
HER2 遺伝子変異を有する症例は若年者、非喫煙者に多く、腫瘍径が有意に小さかった。
性別、リンパ節転移の有無、臨床病期とは相関しなかった。
約半数で HER2 遺伝子の増幅を認めた。

全ての HER2 遺伝子変異を有する腫瘍では、他の driver　mutation を有さなかった。

HER2 遺伝子変異の有無で全生存率に有意差を認めなかった。

HER2 遺伝子変異を有するものの中で、遺伝子増幅を認める者は予後不良であった。

浸潤性腺癌に限って評価すると、HER2 遺伝子変異を有するものは予後不良であった。