

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏名	平井郁子
論文審査担当者	主査	皮膚科学	天谷雅行	
	病理学	金井弥栄	臨床検査医学	村田満
	先端医科学	佐谷秀行	ペンシルバニア大学	John R. Stanley
学力確認担当者	岡野 栄之		審査委員長	金井 弥栄
			試問日	平成30年11月 8日

## (論文審査の要旨)

論文題名 : Assessment of the methods used to detect HER2-positive advanced extramammary Paget's disease  
(進行期乳房外パジェット病におけるHER2の過剰発現を検出する手法の評価)

本研究では、転移性乳房外パジェット病 (EMPD) におけるHuman epidermal growth factor receptor 2 (HER2) 発現の判定法として、免疫組織化学染色 (IHC)、in situ hybridization (ISH) および両者を組み合わせた乳癌HER2検査アルゴリズムの3手法を比較検討した。転移リンパ節におけるHER2の下流シグナル伝達経路群の活性化を2種のリン酸化抗体 (p-ERK1/2、p-AKT) を用いたIHCで評価し、各HER2判定法の結果と対比したところ、(中等度陽性を含む) IHC陽性群と比して、アルゴリズム陽性群は、下流シグナルの活性化とより高い相関を示した。また、原発と転移巣の判定結果に不一致例が存在し、HER2標的療法を検討する際は転移巣を含めて評価する必要性が明らかになった。

審査ではまず、EMPDの皮膚病変のp-ERK1/2、p-AKT解析の必要性について問われた。他臓器転移のない段階では外科的切除を行うため、本研究では術後に出現しHER2標的療法の対象となりうる転移病変に注目したと回答された。また、皮膚における腫瘍細胞の進展機序について問われ、腫瘍細胞の起源として表皮内に発生したToker細胞など諸説あるが、これらが非連続性に表皮内進展する機序は明らかでないという回答された。引き続き乳癌におけるISHとIHCの感度と信頼性について問われた。ISHは客観的・定量的検査であり遺伝子増幅は直接的にタンパク発現レベルを反映することから、ISHに優越性があると回答された。これに対しISHを検査の第一手段とする可能性について問われ、乳がんの実臨床ではISHの精度管理の問題や医療経済学的見地より、IHCから判定を開始し、中等度陽性例に対してはISHで再判定するアルゴリズムが汎用されると回答された。次に抗p-ERK1/2と抗p-AKT抗体の特異性について問われ、ウエスタンブロット等の確認はしていないが、確立された陽性コントロールであるヒト大腸癌由来細胞株と肺癌を毎回用いたと述べた。両IHCのHER2発現予測因子としての妥当性について問われ、アルゴリズム判定で全HER2陽性例は両リン酸化タンパク質の発現を認めたものの陰性例の一部もまた発現を示したことより、両タンパク質の発現のみでHER2発現を予測するのは難しいと回答された。原因としてHER2以外の上流因子やMAPK、AKT経路に関連する遺伝子変異の関与の可能性をあげ、実際に進行期症例におけるRAS、RAF、PIK3CA、AKT1遺伝子変異の報告があると回答された。最後に本アルゴリズムをEMPDの実臨床で使用するかを問われ、IHC単独の判定と比してISHで遺伝子増幅を評価するアルゴリズムの有用性は高いと考えるが、IHC偽陰性と思われる症例もあり、その際は同一症例の別検体を用いて再評価を行うなど実施に際して細心の注意を払うことが肝要と回答された。

以上、本研究は検討すべき課題を残しているものの、IHC陽性例には遺伝子増幅のない症例が存在することを提示した点において、今後のHER2標的療法の適応を決定する上で有意義な研究であると評価された。