演題名：HER2 変異・増幅固形癌における T-DXd (Trastuzumab Deruxtecan)治療への耐性に関する研究

演者氏名：土肥和佳[1]、米阪仁雄[1]、川中雄介[1]、来原一彦[2]、藤阪保仁[3]、倉田宝保[4]、岡本勇[5]、西尾和人[6]、林秀敏[1]
所属先 1)近畿大学医学部腫瘍内科 2)同 病理学 3)大阪医科薬科大学呼吸器腫瘍内科 4)関西医科大学呼吸器腫瘍内科 5)九州大学呼吸器内科 6)近畿大学医学部ゲノム生物学

【背景】HER2 遺伝子変異あるいは増幅固形癌症例に対し HER2 を標的とした抗体薬物複合体 T-DXd や一部肺癌で HER2 チロシンキナーゼ阻害剤ゾンゲルチニブも利用されている。しかしながら T-DXd 耐性の機序および耐性後の有効な治療は明らかでなく、本研究では臨床検体やオルガノイドを用いて解明を試みた。【方法】T-DXd 耐性機序を解明するため肺癌細胞株、また HER2 遺伝子変異肺癌症例（n=30)、HER2 陽性乳癌症例(n=8)の腫瘍検体を用いて遺伝子解析、免疫組織染色等を行った。さらに患者由来オルガノイドを用いて耐性克服治療について検討した。【結果】複数の T-DXd 耐性肺癌株を用いた遺伝子解析より薬剤排出に関わる ABC トランスポーターABCG2 の過剰発現を認めた。さらに ABCG2 遺伝子導入は癌細胞の T-DXd への耐性化をもたらした。実際に T-DXd 治療への耐性肺癌、乳癌症例の腫瘍組織では感受性症例と比べ ABCG2 の発現亢進を認めた。また T-DXd 治療抵抗症例の腫瘍に由来する複数のオルガノイドは T-DXd に対し耐性であった。しかしこれらオルガノイドはゾンゲルチニブへの感受性は高く、実際に由来元である T-DXd 耐性症例でゾンゲルチニブ治療を行ったところ奏効を認めた。【結論】HER 2 変異・増幅固形癌における、T-DXd 耐性機序の一つとして ABCG2 が関連しており、ゾンゲルチニブは T-DXd 耐性腫瘍でも有効である可能性を示唆した。