
演題名：胃癌における CLDN18.2 の発現レベル別の腫瘍内不均一性に関する研究
演者氏名：川中 雄介
所属先：近畿大学医学部内科学教室腫瘍内科部門

筆頭演者：川中 雄介¹⁾

共著者：稲垣 千晶^{1,2)}、大倉 將生¹⁾、三谷 誠一郎¹⁾、白石 直樹²⁾、坂井 和子³⁾、
西尾 和人³⁾、木村 豊⁴⁾、千葉 康敬⁵⁾、若狭 朋子⁶⁾、川上 尚人⁷⁾、林 秀敏¹⁾

- 1) 近畿大学医学部内科学教室腫瘍内科部門
- 2) 近畿大学病院ゲノム医療センター
- 3) 近畿大学医学部ゲノム生物学教室
- 4) 近畿大学奈良病院消化器外科
- 5) 近畿大学病院臨床研究センター
- 6) 近畿大学奈良病院病理診断科
- 7) 東北大学病院腫瘍内科

【背景】CLDN18.2 を標的とした抗体薬ゾルベツキシマブが、HER2 陰性・CLDN18.2 陽性の切除不能進行・再発胃癌に対して有効性を示して以来、CLDN18.2 は薬剤開発の重要な標的として注目されている。ゾルベツキシマブの投与に際して腫瘍細胞の 75% 以上が中等度から強度の CLDN18.2 染色陽性（高発現）を示す症例を CLDN18.2 陽性と定義するが、薬剤ごとに陽性判定閾値は異なる。胃癌は腫瘍内不均一性が高く、予後不良や治療抵抗性に関与するため、その解明は重要である。CLDN18.2 高発現を示す腫瘍では CLDN18.2 発現の腫瘍内均一性が高いことが報告されている。一方で、より低い閾値（中等度発現）において腫瘍内不均一性を呈するかは明らかでない。また、CLDN18.2 高発現腫瘍は均一な染色パターンを示すことが多いが、CLDN18.2 中等度発現腫瘍における染色パターンは十分に解明されていない。

【方法】我々は、86 例の胃癌切除検体を対象に各腫瘍から 2 つの組織ブロックを選択し、CLDN18.2 免疫組織化学染色を行った。CLDN18.2 発現レベルを高発現群（ $\geq 75\%$ ）、中等度発現群（ $\geq 40\%$ 、 $< 75\%$ ）、陰性群（ $< 40\%$ ）に分類した。また染色パターンを均一パターン、不均一パターンに分類した。ブロック間の発現レベルと染色パターンの一致率を評価し、染色パターンがブロック間の発現レベルの一致率に及ぼす影響を評価した。さらに、CLDN18.2 発現の不均一性（ブロック間不一致及び染色不均一パターン）と生存転帰との関連も評価した。

【結果】CLDN18.2 発現レベル全体におけるブロック間一致率は高かった（ $\kappa = 0.89$ ）。一方、中等度発現群では不一致率が 63.5%であり、高発現群（15.5%）、陰性群（19%）と比較し著しく高かった。均一パターンは高発現群のみに認められ、中等度発現群は全例で不均一パターンを示した。高発現群において均一パターンを示した場合の発現レベルのブロック間一致率は 98%であり、不均一パターン（71.5%）よりも高かった。また、CLDN18.2 発現の不均一性と予後との関連は認められなかった。

【結論】胃癌切除検体では、特に CLDN18.2 中等度発現群において発現レベルの腫瘍内不均一性が高く、CLDN18.2 標的療法の開発において、低い閾値を適用する際にはより再現性の高い評価手法の確立が必要である。また、高発現群では染色パターンが発現レベルの腫瘍内不均一性に影響する可能性が示され、陽性判定閾値に加えて染色パターンの評価も重要であると考えらる。