唾液腺導管癌に対する抗 HER2 療法に新たな知見

～世界最大規模の解析による HER2 腫瘍内不均一性からみた

治療効果への影響や転移様式の解明～

【概要】

東京医科大学（学長：宮澤啓介／東京都新宿区）人体病理学分野 長尾俊孝主任教授、内海由貴客員研究員、助田葵助教、平井秀明助教、牛草健助教、平川奈美助教、乳腺科学分野 堀本義哉准教授、名古屋大学医学部医学系研究科病態構造解析学 中黒匡人准教授、名古屋市立大学大学院医学研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野 川北大介准教授、国立がん研究センター中央病院頭頸部・食道内科 本間義崇医長、高橋秀聡医員、北海道大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室 加納里志准教授、がん・感染症センター都立駒込病院耳鼻咽喉・頭頸部外科 多田雄一郎部長（東京医科大学客員准教授）らのグループは、高悪性度の希少がんである唾液腺導管癌を対象に、HER2 タンパク発現および *HER2* 遺伝子の腫瘍内不均一性と抗 HER2 療法の治療効果との関係を、世界最大規模となる 98 例で検討しました。その結果、HER2 腫瘍内不均一性は約 1 割の症例に認められたものの、その有無は抗 HER2 療法の奏効率や生存期間とは関連しませんでした。また、この不均一性は原発巣の切除検体でのみ確認され、それを有する症例では、HER2 陽性成分が優位に転移する傾向がみられました。本研究の成果は、HER2 腫瘍内不均一性が存在しても、それのみを理由に抗 HER2 療法の有効性が低いと判断する必要はない可能性を示す重要な知見です。

この研究成果は、2026 年 8 月 27 日、United States and Canadian Academy of Pathology (USCAP)の公式国際科学誌である「*Modern Pathology*」に掲載されました。

【本研究のポイント】（**図１**）

- 抗 HER2 療法（トラスツズマブ＋ドセタキセル）を受けた HER2 陽性唾液腺導管癌 98 例を解析し、同治療患者を対象とした研究として世界最大規模の検討を実施しました。
- HER2 陽性領域と HER2 陰性領域が同一腫瘍内に混在する「HER2 腫瘍内不均一性」を 11.2%（11/98 例）の症例に認めました。原発巣切除症例 71 例に限定すると、その頻度は 15.5%にのぼります。
- HER2 腫瘍内不均一性は原発巣の切除検体のみで確認され、転移巣では認められませんでした。また、原発巣で HER2 腫瘍内不均一性が確認された症例のうち、10 例中 8 例で HER2 陽性成分のみが転移していました。
- HER2 腫瘍内不均一性の有無は、トラスツズマブ＋ドセタキセル療法の奏効率、無増悪生存期間、全生存期間のいずれとも有意な関連を示しませんでした。

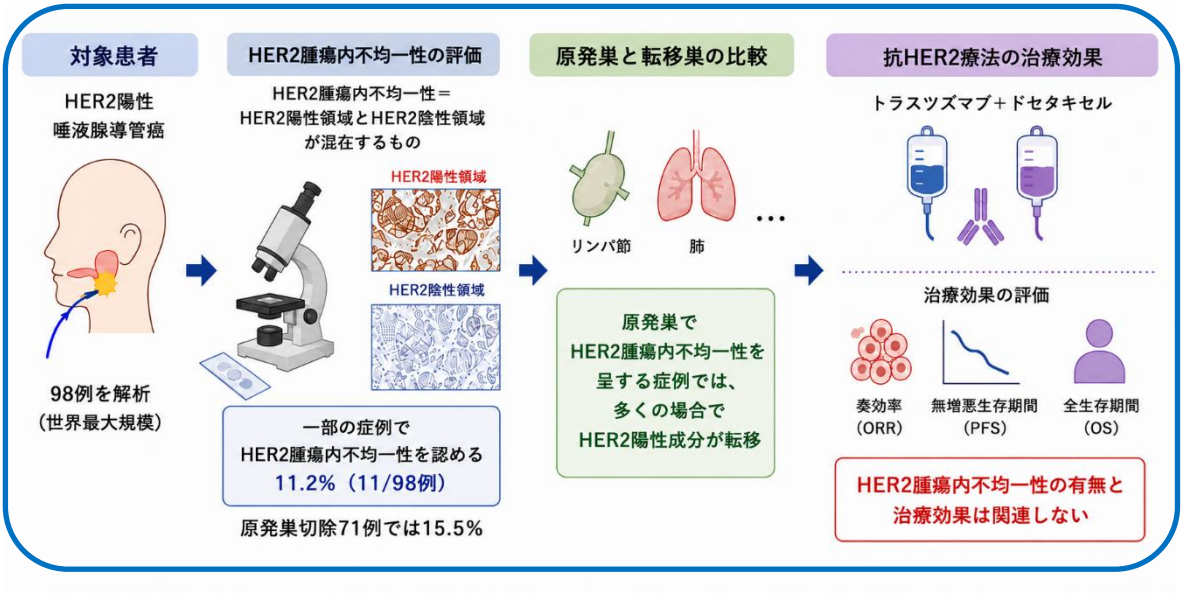


図 1. 本研究の概略

【研究の背景】

唾液腺導管癌（Salivary Duct Carcinoma: SDC）は、唾液腺に発生する比較的まれな悪性腫瘍で、局所再発や遠隔転移を来しやすい高悪性度癌です。SDC では、40～50%程度の症例で HER2 タンパクの過剰発現や *HER2* 遺伝子の増幅がみられ、重要な治療標的となっています。HER2 陽性の切除不能・再発・転移性 SDC に対しては、抗 HER2 抗体であるトラスツズマブと抗がん剤ドセタキセルを組み合わせた治療が高い有効性を示しており、現在では標準的な治療選択肢となっています。

しかし、ひとつの腫瘍内であっても、すべてのがん細胞が同一の性質を持つとは限りません。HER2 においても、陽性細胞と陰性細胞が同一腫瘍内に混在する「HER2 腫瘍内不均一性（intratumoral heterogeneity: ITH）」が生じることがあります。

乳癌や胃癌では、HER2 ITH を有する腫瘍で抗 HER2 療法への反応性が低下することが複数の研究で示されており、治療効果を左右する因子として注目されています。また、*HER2* 遺伝子の増幅度が強い腫瘍ほど治療効果が高い可能性も報告されています。

一方で SDC においては、HER2 ITH の出現頻度や治療効果への影響、さらには原発巣の不均一性が転移巣へどのように引き継がれるのかについての十分な検討はなされていませんでした。

そこで本研究では、トラスツズマブ＋ドセタキセル療法を受けた HER2 陽性 SDC 98 例を対象として、①HER2 ITH の頻度、②原発巣と転移巣における HER2 状態の違い、③HER2 ITH と治療効果の関係、④*HER2* 遺伝子増幅の程度と治療効果の関係を系統的に検討しました。

【本研究で得られた結果・知見】

1. HER2 ITH は約 1 割の症例で確認された

2023 年 ASCO/CAP 乳癌 HER2 検査ガイドラインを参考に、HER2 陽性領域と HER2 陰性領域が領域性に分離して存在し、それぞれが腫瘍面積の 10%以上を占める場合を「HER2 ITH」と定義しました。98 例のうち、11 例（11.2%）に HER2 ITH が観察されました。なお、

転移巣標本では HER2 ITH は認められず、原発巣切除検体が評価できた 71 例に限ると、その頻度は 15.5%でした。

2. 原発巣でみられた HER2 の不均一性は転移巣では認められなかった

本研究の特徴の一つは、HER2 ITH 陽性症例について、原発巣だけでなくリンパ節や遠隔臓器などの転移巣も精査した点です。HER2 ITH 陽性症例のうち転移巣を評価できた 10 例では、8 例で HER2 陽性成分に相当する転移、2 例で HER2 陰性成分に相当する転移が検出されました。しかし、評価した転移巣そのものには HER2 ITH は認められませんでした。さらに、複数の転移巣を評価できた 9 例において、同一患者内の複数転移巣間で HER2 状態の不一致はみられませんでした。これらの結果は、SDC では原発腫瘍内に複数の HER2 状態をもつ細胞集団が存在していても、転移の過程で特定の細胞集団が選択され、転移巣では HER2 状態がより均一になる可能性を示唆しています。

3. HER2 ITH は HER2 標的治療の効果低下と関連しなかった

98 例に対するトラスツズマブ＋ドセタキセル療法では、奏効率 80.6%、無増悪生存期間中央値 9.9 か月、全生存期間中央値 43.8 か月でした。HER2 ITH 陽性群と陰性群を比較したところ、奏効率、無増悪生存期間、全生存期間のいずれにも有意差は認められませんでした（**図 2**）。これは、HER2 ITH が HER2 標的治療への抵抗性と関連することが多い乳癌や胃癌とは異なる結果です。原発巣に HER2 陰性領域が存在していても、実際に治療対象となる転移巣では HER2 状態が均一で、特に HER2 陽性の転移が多かったことが、HER2 ITH が治療効果低下につながらなかった一因と考えられます。

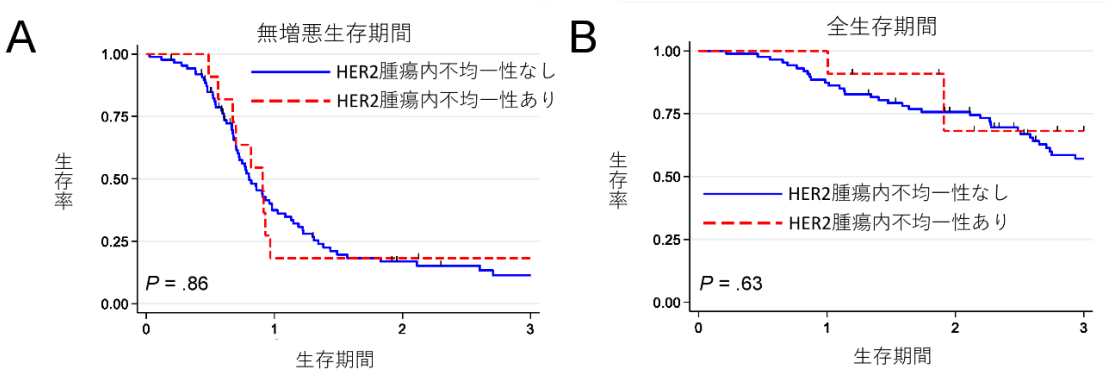


図 2. HER2 腫瘍内不均一性と抗 HER2 療法の治療効果との関係

4. *HER2* 遺伝子増幅の「強さ」も治療効果に影響しなかった

HER2 遺伝子のコピー数や *HER2*/CEP17 比をさまざまな基準値で解析しましたが、いずれも奏効率、無増悪生存期間、全生存期間との有意な関連を認めませんでした。したがって、HER2 陽性 SDC では、HER2 陽性であること自体は治療選択に重要である一方、*HER2* 遺伝子がどの程度強く増幅しているかを測定しても、トラスツズマブ＋ドセタキセル療法の効果を予測する追加情報にはなりにくいことが判明しました。

【今後の研究展開および波及効果】

本研究では、HER2 陽性 SDC に対する HER2 標的治療を考慮する際、原発巣に HER2 ITH が存在することのみを理由に治療効果が低いと判断する必要はない可能性を示しました。

これは、HER2 ITH が治療抵抗性と関連することの多い乳癌や胃癌とは異なる、SDC 特有の生物学的特徴と考えられます。

また、原発巣と転移巣で HER2 状態が異なる症例も一部で観察されたことから、今後は治療対象となる転移巣そのものの HER2 状態を評価することの臨床的意義について、さらなる検討が求められます。本研究においても、HER2 陰性の原発巣から HER2 陽性の肺転移を生じた症例が確認されており、転移巣の再評価が治療選択に有用となるかもしれません。

今後、原発巣と転移巣の HER2 状態を踏まえた評価法や新たな治療効果予測バイオマーカーの確立により、SDC に対するより精密な個別化治療の実現が期待されます。

【論文情報】

タイトル：HER2 Intratumoral Heterogeneity in Salivary Duct Carcinoma: Association With Treatment Response and Comparison Between Primary and Metastatic Lesions
著　　者：Yoshitaka Utsumi, Masato Nakaguro, Daisuke Kawakita, Yoshitaka Honma, Hideaki Takahashi, Satoshi Kano, Hideaki Hirai, Aoi Sukeda, Takashi Matsuki, Nami Hirakawa, Takeshi Ushigusa, Yoshiya Horimoto, Hitoshi Tsuda, Yuichiro Tada, Toshitaka Nagao＊（＊：責任著者）
掲載誌名：*Modern Pathology*
ＤＯＩ： 10.1016/j.modpat.2026.101074

【主な競争的研究資金】

本研究は、文部科学省科研費 基盤研究（課題番号：22K06939、25K12794、26K02551、24K12689、22K06969、24K10293、24K12655、23K06432）及び東京医科大学研究助成金の支援を受けています。