

文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会他  
名古屋教育医療記者会と同時発表

公立大学法人 名古屋市立大学

## 高齢 HER2 陽性早期乳がん で HER2DX が長期予後を予測 —RESPECT 試験トランスレーショナル解析 (Trans-RESPECT) —

Nature Communications (論文公開日: 2025 年 11 月 4 日)

DOI: 10.1038/s41467-025-65599-x

### 研究成果の概要

高齢 (70~80 歳) の **HER2 陽性早期乳がん**<sup>1</sup> は、化学療法による副作用リスクが相対的に高く、抗 HER2 療法 (トラスツズマブ) に化学療法を上乗せすべき患者を見極めることが重要です。

本研究 (Trans-RESPECT) は、日本で実施された第 III 相ランダム化比較試験 RESPECT (トラスツズマブ単独 vs トラスツズマブ+化学療法) に参加した患者検体を用いて、HER2 陽性早期乳がん向け多遺伝子アッセイ「**HER2DX**」<sup>2</sup> の臨床的有用性を検討しました。

その結果、HER2DX リスク分類 (低リスク/高リスク) が長期転帰と関連し、低リスク群で 10 年転帰が良好であること、さらに多変量解析でも**全生存期間 (OS)**<sup>3</sup> と独立して関連することが示されました。

探索的解析では、HER2DX の **pCR**<sup>4</sup> スコア高値群で化学療法上乗せが有益となる可能性も示唆されました。

#### 【研究のポイント】

- RESPECT 試験参加の中の 154 例で HER2DX を評価 (低リスク 74.0%、高リスク 26.0% に層別化)。
- 低リスク群は高リスク群に比べ、10 年転帰が良好で、全生存期間 (OS) で有意差を確認。
- 多変量解析でも HER2DX リスク群は OS と独立して関連し、高齢患者における治療強度最適化の判断材料となる可能性。
- 探索的に、pCR スコア高値群で化学療法上乗せの有益性が示唆。

#### 【背景】

HER2 陽性早期乳がんでは、トラスツズマブと化学療法の併用が標準治療として確立しています。一方、高齢者では毒性や併存疾患の影響により、治療の個別化が特に重要です。RESPECT 試験は高齢 (70~80 歳) を対象に、トラスツズマブ単独と化学療法併用を比較した試験ですが、臨床現場で「誰に化学療法を上乗せすべきか」をよりに判断するための指標が求められていました。

【研究の成果】

本解析では、HER2DX リスクスコアにより長期転帰が層別化され、低リスク群で良好な10年転帰が示されました。特にOSにおいて、HER2DX 低リスク群が有意に良好でした。さらに年齢、腫瘍径、リンパ節転移、ホルモン受容体、治療群などを調整した多変量解析でも、HER2DX リスク群はOSと独立して関連を認めました。

また探索的解析として、HER2DX pCR スコア高値群で化学療法上乗せが有益となる可能性が示唆されました。



HER2陽性乳がん専用のゲノム検査

腫瘍組織の遺伝子発現プロファイル（RNA）と臨床病理学的因子を統合し、個々の患者に最適化された予後・予測情報を提供します。

臨床的有用性：早期HER2陽性乳がんにおける術前の治療戦略（ネオアジュバント療法の適応、化学療法の強度調整）および術後補助療法の個別化を支援します。

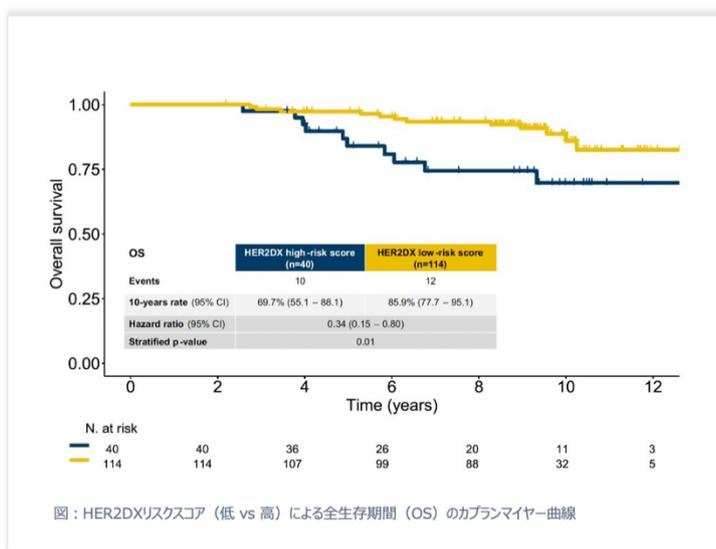
3つの主要なスコアアウトプット

- 再発リスクスコア  
長期的な無再発生存（RFS）および全生存（OS）を予測
- pCR可能性スコア  
術前化学療法+抗HER2療法での完全奏効確率を予測
- ERBB2 mRNAスコア  
HER2シグナル強度と抗HER2療法への反応性を示唆

【研究の意義と今後の展開や社会的意義など】

本研究は、エビデンスが限られやすい高齢HER2陽性早期乳がんにおいて、HER2DXが長期予後の層別化に有用であることを示しました。

これにより、化学療法を省略しても良好な転帰が期待できる患者と、化学療法上乗せが有益となり得る患者の同定に資する可能性があります。今後は、治療効果の予測（pCRスコアなど）について、より大規模な検証や前向き研究での確認が望まれます。



**ハザード比**  
95% CI: 0.15 - 0.80  
**0.34**  
p = 0.01

● **HER2DX 低リスク (n=114)**  
10年 全生存率 **85.9%**

● **HER2DX 高リスク (n=40)**  
10年 全生存率 **69.7%**

🔍 **結果の解釈**  
HER2DX低リスク群は高リスク群と比較して、長期的な死亡リスクが約**66%低い**ことが示されました(HR 0.34)。10年以上の長期観察においてもその差は一貫しており、HER2DXリスクスコアの高い予後予測能が統計学的有意に確認されました。

【用語解説】

- (1) **HER2 陽性乳がん:** HER2 タンパクが過剰発現している乳がん。全乳がんの約 15-20%を占める
- (2) **HER2DX:** HER2 陽性早期乳がんに特化した多遺伝子アッセイ。27 遺伝子の発現を解析し、リスクスコアと pCR スコアを算出
- (3) **全生存期間 (OS) :** 死亡までの期間。
- (4) **pCR(病理学的完全奏効):** 術前化学療法後に腫瘍が完全に消失した状態

【研究助成】

本研究は、がん臨床研究事業(CSPOR)、中外製薬株式会社、および Reveal Genomics 社の支援を受けて実施されました。

【論文タイトル】

HER2DX in older patients with HER2-positive early breast cancer: extended follow-up from the RESPECT trial of trastuzumab ± chemotherapy

【著者】

Kazuki Nozawa<sup>1,2</sup>, Masataka Sawaki<sup>3</sup>, Yukari Uemura<sup>4</sup>, Michiko Tsuneizumi<sup>5</sup>, Toshimi Takano<sup>6</sup>, Naomi Gondo<sup>7</sup>, Fumikata Hara<sup>8</sup>, Michiko Harao<sup>9</sup>, Tatsuya Toyama<sup>2</sup>, Naruto Taira<sup>10</sup>, Ana Vivancos<sup>11</sup>, Charles M. Perou<sup>12</sup>, Esther Sanfeliu<sup>11</sup>, Fara Brasó-Maristany<sup>11</sup>, Joel S. Parker<sup>11</sup>, Wesley Buckingham<sup>11</sup>, Laia Paré<sup>11</sup>, Guillermo Villacampa<sup>13</sup>, Mercedes Marín-Aguilera<sup>11</sup>, Patricia Villagrasa<sup>11</sup>, Aleix Prat<sup>11,14-17,\*</sup>, Hiroji Iwata<sup>1,\*</sup>

所属

1. 名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床研究戦略部 先端医療・臨床研究開発学分野
2. 名古屋市立大学大学院医学研究科 乳腺外科学分野
3. 国立病院機構 名古屋医療センター プレストセンター・乳腺外科
4. 国立国際医療研究センター 臨床研究センター データサイエンス部 生物統計研究室
5. 静岡県立総合病院 乳腺外科
6. 公益財団法人がん研究会有明病院 乳腺内科
7. 相良病院 乳腺・甲状腺外科
8. 愛知県がんセンター 乳腺科
9. 自治医科大学 乳腺腫瘍内科
10. 川崎医科大学 乳腺・甲状腺外科学
11. Reveal Genomics, Barcelona, Spain.
12. Department of Genetics, Lineberger Comprehensive Cancer Center, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA.
13. Statistics Unit, Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona
14. Translational Genomics and Targeted Therapies in Solid Tumors, August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Barcelona, Spain.

15. Department of Medical Oncology, Clínic Barcelona Comprehensive Cancer Center, Barcelona, Spain.

16. Breast Cancer Unit, IOB-QuirónSalud, Barcelona, Spain.

17. Department of Medicine, University of Barcelona, Spain.

(\*Corresponding author)

Aleix Prat and Hiroji Iwata

**【掲載学術誌】**

学術誌名 : Nature Communications

DOI 番号 : 10.1038/s41467-025-65599-x

**【研究に関する問い合わせ】**

名古屋市立大学 大学院医学研究科 乳腺外科学分野

臨床研究戦略部 先端医療・臨床研究開発学分野 特任講師 能澤 一樹

名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

**【報道に関する問い合わせ】**

名古屋市立大学 病院管理部経営課

名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

TEL : 052-858-7113 FAX : 052-858-7537

E-mail : hpkouhou@sec.nagoya-cu.ac.jp

連携できる企業様でご関心をお持ちいただける場合は、下記の問い合わせ先までご連絡ください。

**【共同研究に関する企業様からの問い合わせ】**

名古屋市立大学 産学官共創イノベーションセンター

名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

TEL : 052-853-8041 FAX : 052-841-0261

E-mail : ncu-innovation@sec.nagoya-cu.ac.jp