

氏名	上月 稔 幸
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3520 号
学位授与の日付	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Mutation of the epidermal growth factor receptor gene in the development of adenocarcinoma of the lung (肺腺癌の発生における上皮成長因子受容体遺伝子の変異)
--------	---

論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 吉野 正 准教授 土井原博義
--------	----------------------------

#### 学位論文内容の要旨

肺腺癌の形成と上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異との関連が報告されているが、前癌病変とみなされる異型腺腫様過形成(AAH)や多発肺腺癌症例におけるこれらの関連は明らかでない。今回 30 人から得た AAH 9 病変、肺腺癌 31 病変の EGFR 遺伝子 Exon 18・21 における変異の解析を行った。AAH 4 病変(44%)、肺腺癌 7 病変(23%)に変異を認めた。Exon 20 の点変異は AAH、肺腺癌の 1 病変ずつに認められた。この AAH 症例は同時に肺腺癌も有し、Exon 19 の点変異(D761Y)を共に認めたが、Exon 20 の変異は AAH のみであった。その他の Exon 19 の変異はフレームシフト変異であった。また、多発肺腺癌 5 人、AAH と肺腺癌を同時に認めた 4 人の計 9 人において変異の状態を検討した。そのうち 6 人にはいずれかの病変に変異を認めたが、同一変異を有する症例は認められなかった。以上より、EGFR 遺伝子変異は肺腺癌の形成過程において比較的早期に認められるが、同一症例の多発病変におけるその変異状況は必ずしも一致せず、変異はランダムに生じている可能性が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究はヒト肺腺癌の発症における上皮成長因子受容体(EGFR)の遺伝子変異を、前癌病変や多発肺腺癌症例について詳細に検討したものである。本研究者は計 30 名から得た異型腺腫様過形成(AAH)9 例、肺腺癌 31 例の検体の EGFR 遺伝子 Exon 18-21 における変異の解析を行なった。その結果、AAH 4 病変(44%)、肺腺癌 7 病変(23%)に変異を認めた。変異の多くは活性化変異または Gefitinib 耐性変異であった。多発肺腺癌 5 症例、AAH と肺腺癌を同時に持つ 4 症例、計 9 名について変異の状態を検討した結果、うち 6 名には何れかの病変に変異を認めたが、同一変異を共有する症例は認められなかった。これらの事実から、EGFR 遺伝子変異は肺腺癌の形成過程において比較的早期から認められるが、同一症例の多発病変における変異状況は必ずしも一致せず、これらの変異はランダムに生じている可能性が示唆された。

以上のように、本研究はこれまで一部しか解明されていなかった肺腺癌の形成過程における EGFR 遺伝子変異を解析し、早期の段階からランダムに変異が起こることを実証したもので、意義ある研究成果と認めた。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。