

学位授与番号	甲第 1810 号
学位授与年月日	平成 18 年 9 月 28 日
氏 名	木村 英晴
学位論文題目	Detection of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Serum as a Predictor of the Response to Gefitinib in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer (非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブの効果予測因子としての血清中上皮成長因子受容体遺伝子変異の検出)
論文審査委員	主 査 教 授 中尾 眞二 副 査 教 授 金子 周一 渡邊 剛

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor, EGFR)のチロシンキナーゼ部位に突然変異を有する非小細胞肺癌患者は、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブに高感受性であることが知られている。EGFR 遺伝子変異を血清 DNA から検出しゲフィチニブの効果を予測することができれば、患者の治療を選択する上で有用であると考えられる。本研究では血清 DNA 中の EGFR 遺伝子変異の検出方法を確立しその臨床的意義を検討すること目的とした。

EGFR 遺伝子変異の検出法としてダイレクトシーケンス法と Scorpion-ARMS 法を用いた。両方法の EGFR 遺伝子変異測定感度を明らかにするために、遺伝子変異検出最小量と最小比(正常遺伝子中の遺伝子変異の割合)を検討した。血清検体を用いた検討では、ゲフィチニブの投与を受けた進行期非小細胞肺癌患者 27 例を対象とした。遺伝子変異の有無と各種臨床情報(組織型、性別、ゲフィチニブの効果、無再発生存期間、全生存期間)の関係を比較検討した。一部の症例では腫瘍組織と血清 DNA の各々からの遺伝子変異の結果を比較した。結果は以下のように要約される。

1) 検出方法の検討では、遺伝子変異検出最小量は同等であったが、最小比はダイレクトシーケンス法では 10%であったのに対し Scorpion-ARMS 法では 0.01%まで検出可能であった。

2) 血清 DNA から EGFR 遺伝子変異の検出が可能であった。ダイレクトシーケンス法では 10 例(Exon 19 の欠失変異; 10 例)から、Scorpion-ARMS 法では 13 例(Exon 19 の欠失変異; 12 例、Exon 21 の点変異; 1 例)から遺伝子変異が検出された。Scorpion-ARMS 法による EGFR 遺伝子変異例は、ゲフィチニブの奏効例に有意に多く[奏効例; 7/9 (77.8%), 非奏効例; 6/18 (33.3%),  $P=0.046$ ]、無再発生存期間が延長していた(変異群; 200 日, 正常群; 46 日,  $P=0.005$ )。全生存期間の検討では遺伝子変異群で延長傾向がみられたものの、有意ではなかった(変異群; 611 日, 正常群; 232 日,  $P=0.078$ )。ダイレクトシーケンス法ではそれぞれの検討項目において有意差を認めなかった。

3) 11 例で腫瘍組織と血清について遺伝子変異を比較したところ 9 例で一致していた。

難治性腫瘍である進行期非小細胞肺癌に対しては、有効な治療を選択するためのマーカーの確立が期待されている。本研究は、血清中 EGFR 遺伝子変異がゲフィチニブの抗腫瘍効果の予測マーカーとして有用である可能性を示した画期的な研究であることから学位に値すると判断された。