

Title	Druggable Oncogene Fusions in Invasive Mucinous Lung Adenocarcinoma(Abstract_要旨)
Author(s)	Nakaoku, Takashi
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2016-03-23
URL	https://doi.org/10.14989/doctor.k19617
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士 (医学)	氏名	中奥敬史
論文題目	Druggable Oncogene Fusions in Invasive Mucinous Lung Adenocarcinoma (浸潤性粘液肺腺がんの遺伝子異常)		
(論文内容の要旨)			
<p>背景 近年、肺腺がんにおいて ALK、RET や ROS1 といった遺伝子融合が治療標的となるドライバー遺伝子異常として認識されるようになってきた。肺腺がんのサブタイプである浸潤性粘液性肺腺がん (Invasive mucinous adenocarcinoma: IMA) は、肺腺がんの 2-10%を占め、他の肺腺がんとは異なり、遺伝子異常の多くが KRAS 変異 (50-80%) である。本研究の目的は、IMA 分類における治療標的となる遺伝子異常を同定することである。</p> <p>方法 日本人の IMA 肺腺がん手術摘出標本(凍結標本)90 例を対象に、既知のドライバー遺伝子異常を RT-PCR 法により調べた。結果、KRAS 変異を 56 例 (62%)、BRAF 変異を 2 例、EGFR 変異と EML4-ALK 融合を 1 例に認めた。27 例のいずれの遺伝子異常も持たない症例と 5 例の KRAS 変異陽性例に対して、全 RNA シークエンスを行い、RNA の全塩基配列を解読した。シークエンスデータを解析し、得られた遺伝子産物による機能解析実験を行った。</p> <p>結果 <i>CD74-NRG1</i>、<i>SLC3A2-NRG1</i>、<i>EZR-ERBB4</i>、<i>TRIM24-BRAF</i> と <i>KIAA1468-RET</i> の新規遺伝子融合を同定した。残りの症例に対して RT-PCR を行い、NRG1 融合が 6/90 例(7%)に認め、KRAS 変異に次いで多い遺伝子異常であった。病理学的に IMA 所見のない、315 人の日本人肺腺がん患者と、144 人のアメリカ人の肺腺がん患者のスクリーニングを行ったが、同一の融合遺伝子が認められなかった。それゆえ、これらの遺伝子融合は IMA に特徴的な遺伝子異常であると考えられた。臨床的には NRG1 融合遺伝子は非喫煙の女性の IMA に多く認められた。</p> <p>CD74-NRG1 と SLC3A2-NRG1 融合タンパクには、CD74 と SLC3A2 に由来する膜貫通ドメインと NRG1(NRG1-βIII)に由来するリガンドとして機能する</p>			

(論文審査の結果の要旨)

EGF 様ドメインを含んだ構造を持つ。野生型 NRG1 は細胞膜外に EGF 様ドメインを張り出しており、自己分泌や近傍分泌によって ERBB2/ERBB3 を介したシグナル伝達経路を活性化させる。NRG1 融合タンパクにおいても、同様に EGF 様ドメインがリガンドとして働き、ERBB2/ERBB3 シグナルを活性化させると考えられた。その分泌機構を調べるために、CD74-NRG1 融合タンパクを一過性に発現させた肺がん細胞株を培養した調整培地を、ERBB3 の発現している EFM-19 細胞に暴露させた。結果、ERBB3 タンパクおよび下流シグナルタンパクのリン酸化が認められた。また、そのリン酸化は ERBB ファミリーへの阻害作用のある Lapatinib と Afatinib を使用することによって抑制された。次に、融合遺伝子を安定発現させた NIH3T3 細胞を軟寒天中で培養すると、空ベクターに比べ、コロニー形成が認められ、形質転換による足場非依存性増殖能の獲得が示された。このコロニー形成は阻害剤によって抑制された。以上の結果より、NRG1 融合遺伝子は IMA におけるドライバー遺伝子異常であると結論した。

以上の研究は浸潤性粘液性肺腺がんの治療標的となる遺伝子異常の解明に貢献し、肺がんの個別化治療の進展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (中奥 敬史) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 28 年 2 月 8 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降