

主 論 文 要 旨

| | | | | |
|---|-------|---|-----|---------|
| 報告番号 | ① 乙 第 | 号 | 氏 名 | 増 澤 啓 太 |
| 主 論 文 題 名 | | | | |
| <p>Characterization of the efficacies of osimertinib and nazartinib against cells expressing clinically relevant epidermal growth factor receptor mutations (临床上重要なEGFR遺伝子変異に対するオシメルチニブ、ナザルチニブの有効性の検討)</p> | | | | |
| (内容の要旨) | | | | |
| <p>肺腺癌は肺癌の中で半分以上を占め、治療標的となるdriver oncogene mutationが同定されている。特に日本を含めた東アジアでは欧米と比較するとEGFR遺伝子変異の割合が高く(40-55%)、EGFR遺伝子変異陽性肺癌に対する治療が非常に重要な課題である。これまでにEGFR遺伝子変異を有する肺腺癌に対してEGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) の有効性が報告されている。現在までEGFR遺伝子変異に対してgefitinib、erlotinib、afatinib、osimertinibなど複数のEGFR-TKIが承認されている。近年、次世代シーケンサーによる網羅的解析によりEGFR遺伝子の非同義変異は1000種類以上も存在すると報告されており、それぞれの遺伝子変異に対するEGFR-TKIの効果は十分明らかにされていない。そこで、本研究は臨床的に重要なEGFR遺伝子変異に対するEGFR-TKI (erlotinib、afatinib、osimertinib、nazartinib) の薬剤感受性を明らかにする事を目的とした。</p> <p>各種EGFR遺伝子変異を有するヒト肺癌細胞株(PC9, PC9ER, H1975)、および野生型を含めた各種EGFR遺伝子変異を導入したBa/F3細胞を樹立し、それぞれのEGFR遺伝子変異に対するEGFR-TKIの感受性を<i>in vitro</i>で解析した。</p> <p>興味深いことにEGFR遺伝子変異の種類によりEGFR-TKIの感受性が異なった。最も頻度が高いexon19欠失変異, L858R変異に関しては全てのEGFR-TKIで感受性を示した。相対的に稀とされるG719S変異, L861Q変異に関してはafatinibの感受性が最も高かった。また2次耐性変異であるT790Mにおいて、osimertinib, nazartinibはexon19欠失変異+T790M変異, L858R変異+T790M変異に対しては高い感受性を示したが、G719S変異+T790M変異, L861Q変異+T790M変異に対しては感受性が低下した。erlotinib, afatinibの効果が乏しいとされるexon 20挿入型遺伝子変異に対してはosimertinib, nazartinib の感受性があり有効である可能性が示唆された。T790M変異+C797S変異を有する細胞は全てのEGFR-TKIに対して抵抗性を示した。</p> <p>実際の症例でG719S変異+T790M変異を有する患者にosimertinibを投与した所、初回画像評価より腫瘍増大を示し、<i>in vitro</i>での解析結果と一致した。</p> <p>以上より、本研究では相対的に稀なEGFR遺伝子変異を含めた個々のEGFR遺伝子変異に対するEGFR-TKIの薬剤感受性を明らかにした。</p> | | | | |