

Sensitivity and kinase activity of epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 and others to EGFR-tyrosine kinase inhibitors

古山, 和人

<https://hdl.handle.net/2324/1456008>

出版情報：九州大学, 2014, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



論文審査の結果の要旨

非小細胞癌においてEGFR遺伝子変異は、ゲフィチニブやエルロチニブなどのEGFR阻害薬の効果と相関することが知られている。日本人では肺腺癌の約半数にEGFR遺伝子変異が認められ、変異例ではEGFR阻害薬の効果が高いとされている。また、変異毎にEGFR阻害薬への感受性が異なることは臨床的に明らかである。

しかし、エクソン19での頻度の低いバリエーション変異やまれなEGFR変異については、その臨床的データは乏しい。また、これまでにEGFRのキナラーゼ領域には100種類以上の変異が発見されており、特にエクソン19には多くの欠失変異が報告されている。

そこで本研究では、蛍光蛋白 (YFP) で標識したEGFRの細胞内ドメイン (YFP-EGFR-intracellular domain) を用いて、エクソン19内の複数の変異およびその他比較的頻度の高い変異について、EGFR阻害薬であるゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブに対する感受性の相違を検証した。また、EGFR阻害薬を投与されている肺癌症例の血清を用いて、同様に細胞内ドメインによるアッセイを行った。さらに、蛍光免疫染色にて相対的なシグナルの輝度を比較することで、複数のEGFR変異のチロシンキナーゼ活性の評価を行った。

結果として、EGFRエクソン19のバリエーション変異、L858R変異、L861Q変異、G719X変異は各々、EGFR阻害薬に対する感受性は異なっており、臨床効果に反映される可能性があることが分かった。また747-752欠失変異のみキナーゼリン酸化の亢進が認められなかったが、臨床的には他のエクソン19欠失変異と同等とされており、別の機序で活性化されている可能性があると考えられる。

以上のことより、今後も、個々のEGFR遺伝子変異と、その臨床的治療効果の関連について検証していく必要があると言える。

以上の成績は、この方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容、及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。