

# Most T790M mutations are present on the same EGFR allele as activating mutations in patients with non-small cell lung cancer

日高, 典子

<https://hdl.handle.net/2324/1928620>

---

出版情報：九州大学, 2017, 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）



(別紙様式2)

氏名	日高 典子
論文名	Most T790M mutations are present on the same <i>EGFR</i> allele as activating mutations in patients with non-small cell lung cancer
論文調査委員	主査 九州大学 教授 北園 孝成 副査 九州大学 教授 康 東天 副査 九州大学 教授 前原 喜彦

### 論文審査の結果の要旨

目的：上皮成長因子受容体（*EGFR*）活性型遺伝子変異を有する非小細胞肺癌（NSCLC）患者において、T790M、C797S 変異の出現は、それぞれ第一世代、第三世代 *EGFR* チロシンキナーゼ阻害剤（TKIs）に対して耐性を引き起こす。第一世代と第三世代 *EGFR*-TKI による両治療で増悪が見られた症例の腫瘍組織検体において、C797S は T790M と同じアレル上（シス）、または異なるアレル上（トランス）のどちらにも出現することが報告されている。しかしながら、T790M と *EGFR* 活性型遺伝子変異のアレル上での位置関係については一定の見解が得られていない。申請者らは、digital PCR（dPCR）の手法を用いて、2種類の *EGFR* 遺伝子変異（T790M と活性型遺伝子変異、もしくは T790M と C797S）のアレル上での位置関係を調べる方法を確立した。

材料と方法：7例の NSCLC 臨床腫瘍組織検体と2種類の NSCLC 細胞株における、*EGFR* 活性型遺伝子変異と T790M 両変異のアレル上での位置関係を dPCR を用いて調べた。

結果：T790M 陽性アレル数に対する、*EGFR* 活性型遺伝子変異と T790M がシスに存在するアレル数の割合は 97.1%（範囲 90.0-100%）であった。次世代シーケンサーで同検体を解析したところ、その割合は 96.7%（範囲 89.1%-99.5%）であり、dPCR と同様の結果であった。

結論：ほとんど全ての T790M は *EGFR* 活性型遺伝子変異と同じアレル上に存在し、*EGFR*-TKIs 治療によって、T790M と活性型遺伝子変異を同じアレル上に持つがん細胞が選択を受け、優位になることを示唆する。

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、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。

なお本論文は共著者 11 名であるが、予備調査の結果、本人が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。