

Extensive functional evaluation of exon 20 insertion mutations of EGFR

廣瀬, 毅

<https://hdl.handle.net/2324/6787458>

出版情報 : 九州大学, 2022, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : (c) 2020 The Author(s). This is an open access article under the CC BY-NC-ND licens

氏名： 廣瀬 毅

論文名： Extensive functional evaluation of exon 20 insertion mutations of *EGFR*
(*EGFR*遺伝子エクソン20挿入変異に関する広範な機能評価)

区分： 甲

論文内容の要旨

Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子のがん化変異が非小細胞肺癌 (NSCLC) で同定されて以降、EGFR変異を有するNSCLC患者に対してEGFRチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) は優れた治療効果を認めている。しかしながら、EGFR遺伝子において莫大な数の意義不明変異 (VUS; variants of unknown significance) が次世代シーケンサー (NGS) による大規模のがんゲノムプロジェクトで同定されている。エクソン20挿入変異もまた一般的にがん化変異として知られているが、その個々のバリエーションの機能的な意義は未だあまり知られていない。所属する研究室ではこれまでに網羅的にVUSの機能評価を行うことを可能とする、革新的な遺伝子変異機能解析法であるmixed-all-nominated-mutants-in-one method (MANO法) を構築している。MANO法では様々な遺伝子を導入した細胞を混合してアッセイを行うが、個々の遺伝子と共に遺伝子を識別するバーコード配列を導入細胞ゲノムに組み込み、NGSでバーコード数を測定することで、各細胞の割合の変化を算出することが可能である。そこで MANO法を使用し、21種類のエクソン20挿入変異を含む25種類のrecurrentなEGFR変異について、第1から第3世代のEGFR TKIの薬剤感受性評価を行った。エクソン20挿入変異のTKIに対する感受性は一般的にL858R変異やエクソン19欠失変異に比較して低いが、in vitro、in vivo共に同様の結果が確認された。全てのエクソン20挿入変異が第1世代のgefitinibや第2世代のafatinibに対して耐性である一方で、いくつかのバリエーションでは第3世代のosimertinibに感受性があることが確認された。さらに、エクソン20挿入変異に対しての有効性が期待される未承認薬 (論文発表時) であるmobocertinib、poziotinibについては多数のバリエーションでin vitroでの有効性が確認された。本研究により、エクソン20挿入変異に対する各薬剤感受性はバリエーションにより異なっており、個別化された最適化治療を目指すための基礎的な知見が得られた。