

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

(別紙様式2)

氏名	廣瀬 毅
論文名	Extensive functional evaluation of exon 20 insertion mutations of <i>EGFR</i>
論文調査委員	主査 九州大学 教授 岡本 勇 副査 九州大学 教授 中川 尚志 副査 九州大学 教授 馬場 英司

論文審査の結果の要旨

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。申請者が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。申請者らは 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。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な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、博士 (医学) の学位に値すると認める。