

日本人の非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブの効果予測因子としての上皮成長因子受容体遺伝子変異および遺伝子増幅の解析

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/19252

学位授与番号	甲第 1895 号		
学位授与年月日	平成 19 年 9 月 28 日		
氏名	曾根 崇		
学位論文題目	Comparative Analysis of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations and Gene Amplification as Predictors of Gefitinib Efficacy in Japanese Patients With Nonsmall Cell Lung Cancer (日本人の非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブの効果予測因子としての上皮成長因子受容体遺伝子変異および遺伝子増幅の解析)		
論文審査委員	主査	教授	金子 周一
	副査	教授	矢野 聖二
			渡邊 剛

内容の要旨及び審査の結果の要旨

上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor; 以下 EGFR)の遺伝子変異が、非小細胞肺癌患者において EGFR チロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブの効果予測因子として有効であることが知られている。近年、EGFR の遺伝子増幅がゲフィチニブの効果予測因子として有効であることが欧米人を対象とした研究で報告されたが、EGFR 遺伝子変異が高頻度に認められる東洋人における有効性は明らかでない。ゲフィチニブの投与を受けた進行非小細胞肺癌患者の腫瘍組織を用いて EGFR 遺伝子変異と遺伝子増幅を解析し、日本人のゲフィチニブの効果予測因子としての価値について検討した。

PCR およびダイレクトシーケンス法で EGFR 遺伝子 exon 18, 19, 21 の変異を検出した。EGFR 遺伝子増幅を FISH 法で解析し既存の報告に従い増幅の有無を定義した。遺伝子変異と遺伝子増幅の結果と臨床情報の関連を比較検討した。

EGFR 遺伝子変異を全 59 例中 17 例で検出した。EGFR 遺伝子増幅は 54 例で解析可能であり 26 例で増幅を認めた。奏効率は EGFR 遺伝子変異群で有意に高く(変異あり; 58.8%, 変異なし; 14.3%, $p=0.0005$)、遺伝子増幅の有無で有意差は認めなかった。無増悪生存期間、生存期間は EGFR 遺伝子変異群で延長を認めたが(変異あり; 7.3 ヶ月, 変異なし; 1.8 ヶ月, $p=0.0030$)、(変異あり; 18.9 ヶ月, 変異なし; 6.4 ヶ月, $p=0.0092$)、遺伝子増幅の有無で有意差は認めなかった。組織型、性別、喫煙歴、EGFR 遺伝子変異、遺伝子増幅を含めた多変量解析では EGFR 遺伝子変異のみが奏効率、無増悪生存期間、生存期間の延長に寄与する因子であった。

本研究でも EGFR 遺伝子変異は既存の報告どおりゲフィチニブの有効性の予測因子であることが示された。EGFR 遺伝子増幅はゲフィチニブの奏効率、生存期間の延長と相関を認めず、欧米人を対象とした既存の報告と合致しない所見であった。本研究は欧米人でゲフィチニブの効果予測因子として有効とされる遺伝子増幅が、遺伝子変異を高頻度に有する日本人においては有効性が低く、遺伝子増幅の定義を日本人に適応するには修正が必要である可能性を示した研究であり学位に値すると判断された。