

氏名	その園部まこと
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	論医博第 1916 号
学位授与の日付	平成 18 年 11 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	Mutations in the epidermal growth factor receptor gene are linked to smoking-independent, lung adenocarcinoma (上皮成長因子受容体遺伝子の変異は喫煙に関係しない肺腺癌の発生に関与する)
論文調査委員	(主査) 教授 三嶋理晃 教授 武藤 誠 教授 武田俊一

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】

上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子のチロシンキナーゼ領域 (エクソン18~21に相当) の変異は, EGFR のチロシンキナーゼ阻害薬の奏効例から発見された。この変異は非喫煙者の肺腺癌に高頻度で見られることが知られている。しかし EGFR 遺伝子の変異を有する肺癌の詳細な臨床病理学的特徴は充分には明らかにされていない。

【対象と方法】

京都大学病院呼吸器外科で2003年1月~2004年11月に切除された非小細胞肺癌154症例 (男性94例, 女性60例, 年齢31-83歳, 非喫煙者56例, 元喫煙者29例, 現在喫煙者69例, 腺癌108例, 扁平上皮癌31例, 大細胞癌9例, その他6例) を対象とし, 腫瘍から抽出した DNA を用い EGFR 遺伝子のエクソン18-21における変異の有無を Polymerase-chain reaction / Single-strand conformation polymorphism 法にて検出した。p53 遺伝子のエクソン5~8の変異, K-ras 遺伝子のコドン12の変異, p16 遺伝子, RASSF1A 遺伝子, APC1A 遺伝子のプロモーター領域の過剰メチル化, 及び対象症例の年齢, 性別, 喫煙歴, 組織型, 腺癌における組織亜型を検討し, EGFR 遺伝子の変異との関連を分析した。連続変数の比較には Mann-Whitney U-test, カテゴリーデータの比較には Fisher の直接法, カテゴリーデータの多変量解析には Logistic 回帰分析を用いた。

【結果】

- EGFR 遺伝子の変異は60例 (39.0%) に検出され, エクソン18の点突然変異2例, エクソン19の in-frame 欠失34例, エクソン20に3例 (1例は silent mutation でエクソン19にも変異あり), エクソン21の点突然変異22例であった。変異は全例腺癌であり, 腺癌の55.6%が EGFR 遺伝子の変異を有していた。
- p53 遺伝子の変異51例 (33.1%), K-ras 遺伝子 codon 12 の変異10例 (6.5%, 全例喫煙者), p16 遺伝子, RASSF1A 遺伝子, APC1A 遺伝子のプロモーター領域過剰メチル化はそれぞれ64例 (41.6%), 78例 (50.6%), 82例 (53.2%) に検出された。
- 対象症例中の腺癌108例において EGFR 遺伝子の変異と臨床病理学的因子および他の遺伝子変異との関連を検討した。
 - 1) 女性>男性 (42/55 vs. 18/53, $p<0.001$), 非喫煙者>元喫煙者 (44/53 vs. 11/22, $p=0.008$), 元喫煙者>現在喫煙者 (11/22 vs. 5/33, $p=0.007$) であった。多変量解析では性別でなく喫煙が EGFR 遺伝子の変異と関連することが示された。
 - 2) EGFR 遺伝子の変異と病理病期とは関連が無く, 腺癌亜型分類で細気管支肺胞上皮癌の要素をもつ腺癌に EGFR 遺伝子の変異が多く (30/38 vs. 30/70, $p<0.001$), 粘液産生充実癌の要素をもつ腺癌に少ない (13/38 vs. 47/70, $p<0.001$) ことが示された。多変量解析でも同様の結果を得た。
 - 3) p53 の変異, p16 遺伝子, RASSF1A 遺伝子, APC1A 遺伝子のプロモーター領域の過剰メチル化とは関連が無かつ

たが、K-ras codon 12の変異とEGFR遺伝子との変異は同一腫瘍内に共存しなかった。

【結論】

EGFR遺伝子の変異は、喫煙に関連しない腺癌症例に有意に多く観察され、特徴的な病理所見を有する。この変異は喫煙に関連しない腺癌の発生に関連していると考えられた。

論文審査の結果の要旨

京都大学病院呼吸器外科で切除された非小細胞肺癌154症例を対象とし、分子標的治療薬 gefitinib 高感受性の予測因子とされる上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子のエクソン18-21における変異の有無を検出し、客種臨床病理学的因子、p53 遺伝子、K-ras 遺伝子の変異の有無、および p16, RASSF1A, APC 各遺伝子のプロモーター過剰メチル化の有無との関連を解析した。

EGFR 遺伝子の変異は Single-strand conformational polymorphism 法にて迅速に検出できることを示し、EGFR 遺伝子の変異を60症例 (39.0%) に検出した。全例腺癌であり腺癌108例中の55.6%を占めていた。EGFR 遺伝子の変異陽性と 1) 非喫煙者であること、非喫煙者腺癌の特徴である 2) 中～高分化度であること、3) 細気管支肺胞上皮癌の要素を有すること、4) 粘液産生充実癌の要素を持たないこと、とが関連した。また喫煙者腺癌に高頻度に見られる K-ras 遺伝子コドン12の変異と EGFR 遺伝子の変異とは共存しないことを明らかにした。

以上の研究は非喫煙者に発生する肺腺癌の臨床病理学的・遺伝子学的特徴の解明、および EGFR 遺伝子変異の迅速な検出方法の開発に貢献し、肺癌発生の機序の解明と肺癌治療に有用な分子診断学の構築に寄与するところが多い。

したがって、本論分は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成18年10月25日実施の論文内容とそれに関連した研究分野ならびに学識確認のための試問をうけ、合格と認められたものである。