

# 朝永 七枝 論文内容の要旨

## 主 論 文

Analysis of Intratumor Heterogeneity of EGFR Mutations in Mixed Type Lung Adenocarcinoma.

混合型肺腺癌におけるEGFR遺伝子変異のheterogeneityについての解析

朝永 七枝、中村 洋一、山口 博之、池田 喬哉、溝口 孝輔、元島 幸平、土井 誠志、中富 克己、飯田 哲也、林 徳真吉、永安 武、塚元 和弘、河野 茂

(Clinical Lung Cancer, 14巻5号, 521-526, 2013年)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程 新興感染症病態制御学系専攻  
(主任指導教員：河野 茂教授)

## 緒 言

近年、肺癌細胞の遺伝子変異解析が急速に進歩している。その中で、driver mutation という、発癌に決定的な役割を果たす遺伝子変異があることが腺癌で解明されている。その一つに、上皮成長因子受容体 (Epidermal growth factor receptor: EGFR) 上の ATP 結合部位の立体構造が変化し、EGFR 由来のシグナルを暴走させることで発癌に至るメカニズムがあることが知られている。EGFR チロシンキナーゼ阻害薬であるゲフィチニブやエルロチニブはこの EGFR 遺伝子変異 (大部分が exon19 の欠失と exon21 の点変異) を有する EGFR に対して高い親和性を有し、暴走したシグナルを抑制する。その結果、この変異を有する肺癌に対して劇的な抗腫瘍活性を示す。

我々は、混合型肺腺癌、多発転移に対してゲフィチニブを投与し、抗腫瘍活性が転移巣毎に異なった患者において、その病理組織を、乳頭型、腺管型、細気管支肺胞上皮癌型に分割して EGFR 遺伝子変異解析を行い、それぞれの部位で異なる EGFR 遺伝子変異の分布があったことを報告した。肺癌においても遺伝子変異の蓄積が肺癌発症につながると考えられているが、そのメカニズムは十分に解明されていない。今回我々は、発癌の多段階と EGFR 遺伝子変異の蓄積の関係を明らかにするために、混合型肺腺癌の切除組織で、EGFR 遺伝子変異の分布解析を組織亜型に沿って行い、その分布パターンが遺伝子変異蓄積メカニズム解明につながるか否かを検証した。

## 対象と方法

当院で 2002 年から 2005 年に根治手術が施行された stageIA、IB の肺癌症例 241 例のうち、治癒切除が施行された混合型肺腺癌 54 例より、合併症のある症例や検体の保存状況が芳しくない症例を除外し、38 例より同意を得て各病理型を呈する部位毎に EGFR 遺伝子変異解析を行い、腫瘍内 heterogeneity を解析し、臨床背景因子、予後

との関連を検討した。*EGFR* 遺伝子変異解析は、パラフィン包埋標本で、細気管支肺胞上皮癌型、腺房型、乳頭型を呈する部位をレーザーマイクロダイセクションにより切り出し、各部位毎に DNA を抽出し、mutant-enriched PCR 法により行った。

## 結 果

患者年齢は 39 歳から 83 歳まで、中央値は 68 歳、22 例 (56%) が女性、30 例 (79%) が IA 期、24 例 (63%) が軽喫煙者、非喫煙者であった。無再発期間は中央値は 65.4 カ月、生存期間中央値は 65.8 カ月であった。解析を行った 38 例中 9 例に腫瘍内 heterogeneity を認めた。*EGFR* 遺伝子変異は乳頭型、腺房型に比較し、細気管支肺胞上皮癌型に多い傾向にあったが、統計学的に有意差は認められなかった。また腫瘍内 heterogeneity は喫煙歴と関連を認めていた ( $P < 0.043$ )。無増悪生存期間と性別、病期、年齢、喫煙歴、*EGFR* 遺伝子変異、*EGFR* 遺伝子変異の heterogeneity との解析では病期 (stage IA と stage IB 期の比較) でのみ有意差を認めた。

## 考 察

肺腺癌の異なる病理型を呈する部位毎に、*EGFR* 遺伝子変異の heterogeneity が存在し、腫瘍内 heterogeneity は喫煙歴と関連を認めていたという結果より、*EGFR* 遺伝子変異は、腫瘍の進行に伴い蓄積されることが示された。

肺腺癌は、異型腺腫様過形成から細気管支肺胞上皮癌、浸潤型腺癌へ段階的に進展するとされてきた。Tang らは、同一組織より気管、細気管支、腫瘍組織、リンパ節転移巣の *EGFR* 遺伝子変異、遺伝子コピー数、EGFR 発現、リン酸化 EGFR 発現を解析し、*EGFR* 遺伝子変異は遺伝子コピー数の異常に先駆けて起こることを報告し、大橋らは、*EGFR* 遺伝子変異を発現したノックアウトマウスは異型腺腫様過形成、細気管支肺胞上皮癌を発症することを報告した。また遺伝子変異は発癌の早期に、遺伝子コピー数の異常は晩期に起こり浸潤と関連するとの報告がある。本研究ではマイクロダイセクションを行った細気管支肺胞上皮癌型の部位は、有意差はなかったものの乳頭型、腺房型に比較して *EGFR* 遺伝子変異が多くみられた。細気管支肺胞上皮癌型は浸潤癌の前段階に相当すると思われ、同部位から乳頭型、腺房型の浸潤癌に進展していくと考えられている。他の報告と同様に *EGFR* 遺伝子変異が早期に起こる変化であるとの説明に矛盾のない結果であった。

(備考) ※日本語に限る。2000 字以内で記述。A4 版。