

平成 21 年 5 月 11 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591636
 研究課題名 (和文) アレイを用いた EGFR 遺伝子変異関連因子検索
 研究課題名 (英文) Analysis of EGFR gene mutation related factor using microarray
 研究代表者
 雪上 晴弘 (YUKIUE HARUHIRO)
 名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教
 研究者番号：30405211

研究成果の概要：

我々は Dana Farber Cancer Institute との共同実験により、肺腺癌におけるコピー数の変化をラージスケールで解析、single nucleotide polymorphism (SNP) アレイを用いて 371 例の検討を行ったがこのうち 112 例の腫瘍サンプルと 37 例のマッチした正常組織を当院手術検体から解析された。増幅されている領域として MYC, EGFR, CDK4, Kras, ErbB2, TERT などがあった。これまでさほど知られていないものとして NKX2-1 があった。EGFR 遺伝子増幅については FISH を用いて独自で検討を加えている。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2008 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：呼吸器外科学

1. 研究開始当初の背景
 EGFR 遺伝子変異は肺癌における EGFR を分子

標的とした gefitinib の奏効性と関連していることがわかったが、そのメカニズムの検索

は始まったばかりである。EGFR の周辺の遺伝子 (MET や Kras) の変化も耐性に関わっていると報告されてきている。

2. 研究の目的

EGFR 遺伝子変異と様々な遺伝子群の発現をマイクロアレイの系を用いて解析を行う。

SNP アレイの系に当院手術肺癌組織検体をのせる。増幅されている領域については、FISH を用いて、さらに独自に検討を加え、EGFR 遺伝子変異との相関を検討する。

3. 研究の方法

当院で手術施行された肺癌検体を用いる。インフォームドコンセントの得られた症例について、肺癌組織およびマッチした正常組織から genomic DNA を抽出し、SNP アレイの系を用いて肺癌で増幅されている領域を検討する。

増幅されていた領域について、FISH を用いた遺伝子増幅の検討や、免疫組織化学的検討によりタンパク発現を検討し、EGFR 遺伝子変異との相関 (シーケンスで確認) や、gefitinib 感受性との相関も検討を加える。

4. 研究成果

肺腺癌におけるコピー数の増加をラージスケールで解析し Nature 誌に共同発表した (Nature 450(6); 893-898, 2007)

SNP アレイの検討で、肺癌で増幅している領域として MYC, EGFR, CDK4, Kras, ErbB2, TERT があつた。EGFR 遺伝子増幅については独自に

FISH を用いて検討した。EGFR 遺伝子増幅は肺癌そのものの予後因子となり、EGFR 遺伝子変異を有する群のなかでも予後因子であったが、gefitinib 奏効性との相関はみとめなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① Mori R, Ishiguro H, Kimura M, Mitsui A, Sasaki H, Tomoda K, Mori Y, Ogawa R, Katada T, Kawano O, Harada K, Fujii Y, Kuwabara Y. PIK3CA mutation status in Japanese esophageal squamous cell carcinoma. J Surg Res 145(2): 320-326, 2008.
査読有り
- ② Sasaki H, Okuda K, Takada M, Kawahara M, Kitahara N, Matsumura A, Iuchi K, Kawaguchi T, Kubo A, Endo K, Kawano O, Yukiue H, Yokoyama T, Yano M, Fujii Y. A novel EGFR mutation D1012H and polymorphism at exon 25 in Japanese lung cancer. J Cancer Res Clin Oncol 134(12); 1371-1376, 2008.
査読有り
- ③ Sasaki H, Endo K, Takada M, Kawahara M, Tanaka H, Kitahara N, Matsumura A, Iuchi K, Kawaguchi T, Okuda K, Kawano O, Yukiue H, Yokoyama T, Yano M, Fujii Y. EGFR polymorphism of the kinase

domain in Japanese lung cancer.

J Surg Res 148(2); 260-263, 2008.

査読有り

- ④ Sasaki H, Okuda K, Kawano O, Yukiue H, Yano M, Fujii Y. Fibroblast growth factor receptor 4 mutation and polymorphism in Japanese lung cancer. Oncol Rep 20(5); 1125-1130, 2008.
査読有り

- ⑤ Weir BA, Woo MS, Getz G, Perner S, Ding L, Beroukhi R, Lin WM, Province MA, Kraja A, Johnson LA, Shah K, Sato M, Thomas RK, Barletta JA, Borecki IB, Broderick S, Chang AC, Chiang DY, Chirieac LR, Cho J, Fujii Y, Gazdar AF, Giordano T, Greulich H, Hanna M, Johnson BE, Kris MG, Lash A, Lin L, Lindeman N, Mardis ER, McPherson JD, Minna JD, Morgan MB, Nadel M, Orringer MB, Osborne JR, Ozenberger B, Ramos AH, Robinson J, Roth JA, Rusch V, Sasaki H, Shepherd F, Sougnez C, Spitz MR, Tsao MS, Twomey D, Verhaak RG, Weinstock GM, Wheeler DA, Winckler W, Yoshizawa A, Yu S, Zakowski MF, Zhang Q, Beer DG, Wistuba II, Watson MA, Garraway LA, Ladanyi M, Travis WD, Pao W, Rubin MA, Gabriel RA, Varmus HE, Wilson RK, Lander ES, Meyerson M. Characterizing the cancer genome in lung adenocarcinoma. Nature 450(7171); 893-898 2007.
査読有り

[学会発表] (計 1件)

佐々木秀文、奥田勝裕、雪上晴弘、矢野智紀、

藤井義敬、高田実、河原正明 肺癌における上皮成長因子受容体の R497K 変異と予後に関する検討。

第67回日本癌学会総会

2008年10月28日

名古屋

[図書] (計 0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0件)

○取得状況 (計 0件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

雪上 晴弘 (YUKIUE HARUHIRO)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号: 30405211

(2) 研究分担者

藤井 義敬 (FUJII YOSHITAKA)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号: 40156831

佐々木 秀文 (SASAKI HIDEFUMI)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号: 00336695

矢野 智紀 (YANO MOTOKI)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号: 40315883

(3)連携研究者

なし