

平成 21 年 5 月 11 日現在

研究種目： 基盤研究（B）
 研究期間： 2007～2008
 課題番号： 19390367
 研究課題名（和文） 非小細胞肺癌における EGFR 遺伝子変異異常解析を用いたオーダーメイド治療
 研究課題名（英文） Molecular Target Therapy associated with EGFR mutation Analysis in Non-Small Cell Lung Cancer
 研究代表者
 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

研究成果の概要：

肺癌における EGFR 遺伝子変異の検索を進め、exon20 の挿入変異は gefitinib 抵抗例であった。Exon20、および exon13 の polymorphism と臨床病理学的因子との相関を検討した。EGFR 遺伝子増幅の検討はパラフィン切片を用いて FISH による解析を行った。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	9,500,000	2,850,000	12,350,000
2008 年度	2,300,000	690,000	2,990,000
年度			
年度			
年度			
総計	11,800,000	3,540,000	15,340,000

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

肺癌における EGFR 遺伝子変異は EGFR を分子標的とするチロシンキナーゼ阻害剤の効果予測因子であることがわかってきた。この遺伝子変異は、女性、非喫煙者、腺癌、

日本人を含むアジア人に多い。この変異は我々と米国との共同研究で発見された。

2. 研究の目的

迅速、高感度なハイブリダイゼーション系等

をもちいて、EGFRを含む erbB ファミリーの遺伝子変異を網羅的に検索する。

EGFR の遺伝子変異については exon24-28 の C 末端の変異や、exon13 や 20 に存在する、polymorphism についても検討を加え臨床病理学的因子との相関を検討する。

3. 研究の方法

肺癌検体から genomic DNA または RNA を抽出、ダイレクトシーケンスを行う。EGFR キナーゼドメインの変異は我々が確立した TaqMan や LightCycler の系を用いた genotyping を行う。エクソン 13 の polymorphism については PCR と制限酵素を用いた PCR-RELP 法を用いる。EGFR の遺伝子増幅についても検討を加えパラフィン包埋切片を 6 マイクロに薄切し、FISH 法を用いてコピー数の検討を加えた。

4. 研究成果

(1) 肺癌における EGFR 遺伝子変異については特に exon20 の挿入変異についても解析を進めた。この挿入変異は検索した 322 例中 7 例 2.17% と無視できない頻度で存在していた。うち 2 例について再発後に gefitinib の投与がされていたが無効であった。すなわち exon20 の挿入変異はむしろ gefitinib 耐性に関与している可能性がある。EGFR の exon20 には一定の頻度で polymorphism が存在することがわかり様々な臨床病理学的因子との相関も検討した。

(2) EGFR 遺伝子増幅と gefitinib 感受性との相関について FISH を用いた解析を行ったところ、増幅は gefitinib 投与後の予後とは相関しなかった。EGFR 遺伝子変異とは相関を認めた。

(3) EGFR exon13 における R497K 変異は検索

した 316 例中 86.1% に認めた。年齢、性別、喫煙、組織型とは相関なくリンパ節転移陽性肺癌における予後因子となった。特に手術関連補助化学療法施行群の予後因子となった。

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 8 件)

① Sasaki H, Endo K, Okuda K, Kawano O, Kitahara N, Tanaka H, Matsumura A, Iuchi K, Takada M, Kawahara M, Kawaguchi T, Yukiue H, Yokoyama T, Yano M, Fujii Y. Epidermal growth factor receptor gene amplification and gefitinib sensitivity in patients with recurrent lung cancer. J Cancer Res Clin Oncol, 134(5); 569-577, 2008. 査読有り

② Okuda K, Sasaki H, Kawano O, Yukiue H, Yokoyama T, Yano M, Fujii Y. Epidermal growth factor receptor gene mutation, amplification and protein expression in malignant pleural mesothelioma. J Cancer Res Clin Oncol 134 (10);1105-11 2008. 査読有り

③ Okuda K, Sasaki H, Dumontet C, Kawano O, Yukiue H, Yokoyama T, Yano M, Fujii Y. Expression of excision repair cross-complementation group 1 and class III beta-tubulin predict survival after chemotherapy for completely resected non-small cell lung cancer. Lung Cancer 62(1);105-112, 2008. 査読有り

④ Sasaki H, Okuda K, Shimizu S, Takada M, Kawahara M, Kitahara N, Okumura M, Matsumura A, Iuchi K, Kawaguchi T, Kubo A, Kawano O, Yukiue H, Yano M, Fujii Y. EGFR R497K polymorphism is a favorable prognostic factor for advanced lung cancer. J Cancer Res Clin Oncol 135(2):313-318 2008. 査読有り

⑤ Toyama T, Yamashita H, Kondo N, Okuda N, Takahashi S, Sasaki H, Sugiura H, Iwase H, Fujii Y. Frequently increased epidermal growth factor receptor (EGFR) copy numbers and decreased BRCA1 mRNA expression in Japanese triple-negative breast cancers. BMC Cancer 8;309 2008. 査読有り

⑥ Okuda K, Sasaki H, Yukiue H, Yano M, Fujii Y. Met gene copy number predicts the prognosis for completely resected non-small cell lung cancer. Cancer Sci 99(11): 2280-2285 2008. 査読有り

⑦ Sasaki H, Endo K, Takada M, Kawahara M, Kitahara N, Tanaka H, Okumura M, Matsumura A, Iuchi K, Kawaguchi T, Kawano O, Yukiue H, Yokoyama T, Yano M, Fujii Y. EGFR exon 20 insertion mutation in Japanese lung cancer. Lung Cancer, 58(3):324-328, 2007. 査読有り

⑧ Sasaki H, Okuda K, Endo K, Kawano O, Yukiue H, Yokoyama T, Yano M, Fujii Y. CCND1 messenger RNA expression is correlated with EGFR mutation status in lung cancer.

Clin Lung Cancer, 8(8):493-496, 2007. 査読有り

[学会発表] (計 2 件)

① 佐々木秀文、清水重喜、奥田勝裕、川野理、雪上晴弘、矢野智紀、藤井義敬、川口知哉、久保昭仁、高田実、河原正明、北原直人、松村晃秀、井内敬二 肺癌におけるEGFR遺伝子増幅と臨床病理学的因子の検討。

第49回日本肺癌学会総会
2008年11月13日 北九州

② Sasaki H, Okuda K, Yukiue H, Yano M, Fujii Y. EGFR exon 20 mutation statuses in Japanese lung cancer. 第66回日本癌学会総会
2007年10月5日 横浜

[図書] (計 0 件)

なし

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

なし

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者

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