

7. 非小細胞肺がんにおける受容体型チロシンキナーゼ遺伝子変異の機能解析

寺嶋雅人¹ 富樫庸介² 佐藤克明³ 水内 寛³ 坂井和子² 須田健一³
中村 雄² 坂野恵里² 林 秀敏² デベラスコ・マルコ² 藤田至彦²
富田秀太² 光富徹哉³ 西尾和人¹

¹ライフサイエンス研究所ゲノムセンター (ゲノム生物学教室) ²ゲノム生物学教室 ³外科学教室

【目的】

次世代シーケンサー (NGS) により検出された受容体型チロシンキナーゼ (RTK) の遺伝子変異について治療標的となり得るか検討することを目的とした。

【方法】

近畿大学医学部附属病院にて外科的切除された、非小細胞肺がん (NSCLC) 50症例について NGS を用いて遺伝子解析を行った。そこで見出された RTK 遺伝子変異の強制発現株を作製し *in vitro* で機能解析を実施した。

【結果】

RTK 遺伝子変異は20症例 (*EGFR*=15例, *ERBB4*=1例, *ALK*=1例, *DDR2*=2例, *FGFR1*=1例) で検出された。これらの変異のうち、4つの変異 (*ERBB4* D245G, *DDR2* H246R, *DDR2* E655K, *FGFR1* A263V) については機能不明であった。これらの遺伝子変異について形質転換能を検

討したが、いずれも示さなかった。また、*ERBB4* D245G, *DDR2* H246R, *FGFR1* A263V のそれぞれの強制発現株でのリン酸化や発現量についても変化は見られなかった。一方で、E655K 変異型 *DDR2* タンパク質の発現量が極めて低かった。*DDR2* 野生型を強制発現させた細胞株に *DDR2* のリガンドであるコラーゲンを暴露すると、p38の活性化を介して細胞増殖が低下することが示されたが、*DDR2* E655K 変異強制発現株ではその増殖抑制効果が減少していた。さらに、*DDR2* E655K タンパク質はユビキチンリガーゼ E3 である Cbl-b との結合を介してプロテアソーム分解系により発現量が低下することが示された。

【結論】

以上の結果から、RTK 遺伝子変異は必ずしも治療標的になり得ないことが示された。また、*DDR2* E655K 変異がコラーゲンによる細胞増殖抑制を減少させて、がんの進展に寄与することが示唆された。

8. 膠芽腫における新規融合遺伝子 HMGA2-EGFR の同定

古室 暁義 太田 一成 上田 健 岡田 斉
医学部 生化学教室

膠芽腫は最も悪性度の高い脳腫瘍の一つである。しかし、これまでのところ効果的な治療方法は確立されていない。近年、NIH の The Cancer Genome Atlas (TCGA) において膠芽腫における多数の融合遺伝子の報告がなされたが、その多くについては機能的に不明な部分が残されている。

今回、我々はヒト膠芽腫検体から樹立された TGS-01細胞の RNA-Seq によって、HMGA2-EGFR というこれまで報告がなかった新規融合遺伝子を発見した。この融合遺伝子のN端側は High Mobility Group A 2 (HMGA2) とC端側は膜貫通ドメインとキナーゼドメインを含む Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) の融合遺伝子となっていた。大変興味深いことに、この融合遺伝子を強制発

現させると NIH3T3 細胞をトランスフォームさせ、ヌードマウスの皮下において腫瘍を形成することが分かった。さらに、ヒト膠芽腫細胞株である U87細胞に強制発現すると、Stat5b を恒常的に活性化することが分かった。また、頭蓋内同所移植モデルでは腫瘍増殖を促進した。TGS-01細胞の頭蓋内同所移植モデルにおいて EGFR のキナーゼ阻害剤である Erlotinib を投与すると、腫瘍増殖を抑制しマウスの生存期間を優位に延長した。

本研究は膠芽腫における新規融合遺伝子 HMGA2-EGFR の発見とがん発生のメカニズム、および、この新規融合遺伝子に対しては Erlotinib を用いることによって治療効果があることが明らかになった。