

論文内容の要旨

氏名	加藤寛章
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第1112号
学位授与の日付	平成25年3月22日
学位授与の要件	学位規則第5条
学位論文題目	Gene amplification of EGFR, HER2, FGFR2, and MET in esophageal squamous cell carcinoma (食道扁平上皮癌におけるEGFR、HER2、FGFR2、METの遺伝子増幅)
論文審査委員 (主査)	教授 塩崎 均
(副主査)	教授 伊藤 彰彦
(副主査)	教授 中川 和彦

【目的】

食道扁平上皮癌に対する分子標的薬導入の可能性を検討するため、標的分子である EGFR, HER2, FGFR2, MET の遺伝子増幅と EGFR 遺伝子変異およびその臨床的意義を検討した。

【方法】

当院にて術前無治療で切除された食道扁平上皮癌 245 例を対象とした。ホルマリン固定パラフィン包埋サンプルより DNA を抽出し、遺伝子増幅は TaqMan copy number assays で測定し、臨床予後との関連を検討した。遺伝子増幅の結果は fluorescence in situ hybridization (FISH) 法でも確認した。EGFR 遺伝子変異は 107 例において Scorpion ARMS 法で測定した。食道扁平上皮癌細胞株 8 株において EGFR-TKI (EGFR チロシンキナーゼ阻害薬) による増殖抑制効果を MTT 法で測定した。

【結果】

遺伝子増幅の頻度は、EGFR が 7% (16/244) で HER2 が 11% (27/245) であった。臨床予後との関連については、無再発生存期間に対して多変量解析を行った結果、Stage III において pN (p<0.001)、および HER2 増幅 (p=0.02) が予後不良因子であった。食道扁平上皮癌の 8 細胞株に対する EGFR 遺伝子変異の検討では、1 細胞株で EGFR 活性化型変異 L861Q を有することおよび当該株は EGFR-TKI が著効することを明らかにした。臨床検体 107 例に対する EGFR 遺伝子変異の検討では、1 例に活性型変異 (del745) を認めた。また、食道扁平上皮癌において FGFR2 の遺伝子増幅が 4% (8/196) 存在することを初めて明らかにした。MET の遺伝子増幅は 1% (2/196) であった。

【考察】

今回の検討により、食道扁平上皮癌において、EGFR および HER2 の高度な遺伝子増幅が 10% 前後確認され、将来の食道扁平上皮癌に対する抗 EGFR および抗 HER2 抗体療法の臨床応用が期待される。また、EGFR-TKI が有効な EGFR 変異陽性の食道扁平上皮癌細胞株を特定したものの、臨床検体における変異の頻度は 1% 以下と低く、非小細胞肺癌のような臨床導入は困難と考えた。また、食道扁平上皮癌における FGFR2 および MET の遺伝子増幅頻度を明らかにした。これらの分子に対する分子標的薬の臨床開発は他が人種で進んでおり、食道扁平上皮癌に対しても臨床応用が期待される。

【結論】

食道扁平上皮癌における EGFR、HER2、FGFR2、MET を標的とした分子標的薬の導入の可能性が示唆された。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	年 月 日 公表予定	出版物名
	公 表 内 容	International Journal of Oncology
	全 文	年 月 日 発行予定

論文審査結果の要旨

【目的】食道扁平上皮癌に対する分子標的薬導入の可能性を検討するため、標的分子である *EGFR*, *HER2*, *FGFR2*, *MET* の遺伝子増幅と *EGFR* 遺伝子変異およびその臨床的意義を検討した。

【方法】当院にて術前無治療で切除された食道扁平上皮癌 245 例を対象とした。ホルマリン固定パラフィン包埋サンプルより DNA を抽出し、遺伝子増幅は TaqMan copy number assays で測定し、臨床予後との関連を検討した。遺伝子増幅の結果は fluorescence in situ hybridization (FISH) 法でも確認した。*EGFR* 遺伝子変異は 107 例において Scorpion ARMS 法で測定した。食道扁平上皮癌細胞株 8 株において *EGFR*-TKI (*EGFR* チロシンキナーゼ阻害薬)による増殖抑制効果を MTT 法で測定した。

【結果】遺伝子増幅の頻度は、*EGFR* が 7% (16 例/244 例) で *HER2* が 11% (27 例/245 例) であった。臨床予後との関連については、無再発生存期間に対して多変量解析を行った結果、Stage III において pN ($p < 0.001$)、および *HER2* 増幅 ($p = 0.02$) が予後不良因子であった。食道扁平上皮癌の 8 細胞株に対する *EGFR* 遺伝子変異の検討では、L861Q 型の活性型変異を有することおよび当該株は *EGFR*-TKI が著効することを明らかにした。臨床検体 107 例に対する *EGFR* 遺伝子変異の検討では、1 例に del745-750 型の活性型変異を認めた。また、

食道扁平上皮癌において *FGFR2* の遺伝子増幅が 4% (8/196) 存在することを初めて明らかにした。*MET* の遺伝子増幅は 1% (2/196) であった。

【考察】今回の検討により、食道扁平上皮癌において、*EGFR* および *HER2* の高度な遺伝子増幅が 10% 前後確認され、将来の食道扁平上皮癌に対する抗 *EGFR* および抗 *HER2* 抗体療法の臨床応用が期待される。また、*EGFR*-TKI が有効な *EGFR* 変異陽性の食道扁平上皮癌細胞株を特定したものの、臨床検体における変異の頻度は 1% 以下と低く、非小細胞肺癌のような臨床導入は困難と考えた。また、食道扁平上皮癌における *FGFR2* および *MET* の遺伝子増幅頻度を明らかにした。これらの分子に対する分子標的薬の臨床開発は他がん種で進んでおり、食道扁平上皮癌に対しても将来の臨床応用が期待される。以上のことより本論文は医学博士の学位に値する論文と判断する。