

【別紙 2】

審査の結果の要旨

氏名 二宮浩範

本研究は、肺腺癌におけるチロシンキナーゼ阻害薬に対する感受性と密接に関連している上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異の有無と病理学的所見との関連につき、外科切除材料について詳細な解析を元に調べたものであり、以下の結果を得ている。

1. 107 例の外科切除された肺腺癌症例を対象とし、EGFR 遺伝子変異に関しては凍結検体から抽出された DNA を PCR 法にて増幅し、エクソン 18、20 の点変異は direct sequence をおこない解析した。エクソン 19、20 の欠失と挿入は fragment analysis にて検出した。エクソン 21 の点変異の検出には genotyping analysis および direct sequence を行なった。その結果、エクソン 18-21 における EGFR 遺伝子変異を計 63 例 (59%) の症例に見いだした。
2. 臨床病理学的事項との関連においては、女性、非喫煙者、高分化癌に有意に高頻度に EGFR 遺伝子変異が認められた ($P=0.003, 0.008, 0.034$)。変異のパターンとして最も多かったのはエクソン 19 における in-frame deletion であり、次に多かったのはエクソン 21 における missense mutation であった (48%、43%)。
3. WHO 分類に基づくと 107 例中 97 例 (91%) が混合型となり同一のグループに分類されたが、この群についてさらに細胞型による分類を行うと、EGFR 遺伝子変異陽性例は、鉾釘型細胞群：47/68 (例)、円柱型 + 多形型細胞群：7/29 (例) となり、鉾釘型で有意に変異が高頻度にみられた ($P<0.00001$)。鉾釘型は非喫煙者に多くみられる細胞型であり、p53 変異パターンおよび喫煙との関連が反映された分類である。
4. チロシンキナーゼ阻害薬であるゲフィチニブが投与された術後再発 18 例においてみると、病勢コントロールの得られた 13 例全例が鉾釘型に分類され、うち 12 例が EGFR 遺伝子変異を有していた。
5. 腫瘍細胞が肺胞腔を這う様に進展する bronchioloalveolar (BAC) 成分と線維間質を欠いた乳頭状構造をとる micropapillary

パターンを有する症例において有意に高い頻度で EGFR 遺伝子変異が認められた (それぞれ $P=0.012$, 0.043)。

6. micropapillary パターンは病理病期 I 期の予後不良因子かつリンパ節転移の危険因子であり、上記結果と併せて EGFR 遺伝子を高頻度に有する系統の細胞が転移・浸潤能を獲得した表出である可能性が考えられた。

以上、本論文は肺腺癌においてこれまでに報告のなかった①細胞型分類における鋸釘型細胞および②micropapillary パターンが EGFR 遺伝子変異と有意に関連していることを明らかにした。これは腫瘍細胞の持つ遺伝子変化-表現型の関連を示す例であり、病理学的な知見が分子標的治療との関連している重要な知見と考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。