

氏名	宗 淳 一
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 4166 号
学位授与の日付	平成19年3月23日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Usefulness of <i>EGFR</i> mutation screening in pleural fluid to predict the clinical outcome of gefitinib treated patients with lung cancer (進行肺癌における胸水中 <i>EGFR</i> 遺伝子変異検索の有用性とゲフィチニブ臨床効果予測因子の検討)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 谷本 光音 助教授 近藤 英作

#### 学位論文内容の要旨

非小細胞肺癌においてEGFR遺伝子変異の重要性が近年報告されている。今回肺癌悪性胸水検体を用いて、非高感度法のdirect sequence法・nonenriched PCR法と、高感度法のmutant-enriched PCR法・PNA-LNA PCR clamp法でEGFR遺伝子変異を検索して比較するとともに、Gefitinib投与例について遺伝子変異と臨床効果予測因子の関係について検討した。胸水61例中変異群は16例であったが、非高感度法では3例検出できなかった。高感度法では、PNA-LNA PCR clamp法はL858R点変異では両検出法で差はなかったが、exon 19欠失変異の3例を検出できなかった。Gefitinib投与29例中変異群は10例で、奏効率は変異群で有意に高く $P=0.0001$ 、全生存期間( $P=0.0092$ )・無再発生存期間( $P=0.018$ )ともに有意に長かった。各検出法で若干の検出感度に差を認めたが、gefitinib投与例においては感度に差はなく、胸水中EGFR遺伝子変異の検索はgefitinibの臨床効果予測因子として重要であることが示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は進行性肺癌患者の胸水検体を用いて、治療薬Gefitinibへの感受性に関与するEGFR遺伝子の変異検索の有用性を検討したものである。変異検索法として、通常の塩基配列決定法及び通常のPCR増幅法、変異特異的濃縮検索法であるMutant-enriched PCR法及びPNA-LNA PCR clamp法の4種を用いて比較検討した。また、Gefitinib投与例について、EGFR遺伝子変異と薬剤投与効果予測因子との関係を検討した。その結果、4種の変異検索法の中ではMutant-enriched PCR法が最高の信頼性を示した。Gefitinib投与29例中変異陽性例は10例で、奏効率は変異群で有意に高く、また生存期間も有意に長かった。これらの事実から、進行性肺癌患者の胸水検体を用いるEGFR遺伝子変異の検索はGefitinibの臨床効果予測因子として有用であることが明らかになった。

以上のように、本研究は比較的low invasiveの胸水を用いる高感度遺伝子診断が、非小細胞肺癌のGefitinibに対する臨床効果予測に有用であることを初めて示したもので、意義ある研究成果と認めた。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。