

氏名	橋田真輔
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 5111 号
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Presence of the minor <i>EGFR</i> T790M mutation is associated with drug-sensitive <i>EGFR</i> mutations in lung adenocarcinoma patients (肺腺癌患者において、微量 <i>EGFR</i> 遺伝子T790M変異の存在は、薬剤感受性 <i>EGFR</i> 遺伝子変異と関連している)
論文審査委員	教授 藤原俊義 教授 木浦勝行 准教授 片山博志

### 学位論文内容の要旨

EGFR チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)は活性型 *EGFR* 遺伝子の変異を持つ肺癌に著効するが、ほぼ全例に耐性化を生じ、その原因の半分は *EGFR*T790M 変異とされている。EGFR-TKI 使用前に腫瘍中に微量な T790M 変異型のクローンが存在する場合、EGFR-TKI 治療により変異クローンが選択され、腫瘍が抵抗性を獲得すると考えられている。今回我々は T790M 変異に対し 0.01%の感度を示す新規アッセイ、MEC-HRM 法を開発し、EGFR-TKI 未使用の肺腺癌 146 例に施行した。結果として、19 例(13.0%)で微量 T790M 変異が検出された。年齢・性別・喫煙・臨床病期・薬剤感受性 *EGFR* 変異の各因子との相関について多変量解析を行ったところ、薬剤感受性 *EGFR* 変異陽性例において微量 T790M 変異の頻度が有意(P=0.04)に高かった。微量 T790M 変異の存在は、独立的に薬剤感受性 *EGFR* 変異と関係していた。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、非小細胞肺癌において、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) の耐性機構の一つである EGFR 遺伝子 exon 20 の T790M 点突然変異を高感度に検出する技術の開発を目的とした研究である。

正常 DNA に 0.01%混じた T790M 変異 DNA は、既存のアッセイでは検出できなかったが、新たな高感度アッセイ MEC-HRM 法を用いて検出可能であった。EGFR-TKI 未治療の臨床検体を用いた解析では、146 例中 19 例 (13%) で T790M 変異が検出された。多変量解析にて、微量 T790M 変異は薬剤感受性 EGFR 変異と有意に相関が認められた。非小細胞肺癌の薬剤耐性機構を高感度に検出する診断技術を確立した点で、本研究は価値ある業績であると認める。

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。