

審査の結果の要旨

氏名 長野 匡晃

本研究は、Mixed-all-nominated-mutants-in-one-method (MANO 法)という機能解析法を用いて臨床的意義不明な ERBB2 遺伝子変異の形質転換能および薬剤感受性を評価したものであり、下記の結果を得ている。

1. MANO 法を用いた 55 種類の ERBB2 遺伝子変異の形質転換能を評価する実験では、18 種類の ERBB2 遺伝子変異が 3T3 細胞および Ba/F3 細胞の両方で形質転換能を有すると考えられた。G776V、G778_S779insG、L841V という 3 種類の非同義変異が形質転換能を有することは、今回の実験で新たに明らかとなった。
2. 18 種類の ERBB2 変異の内、16 種類 (89%)はチロシンキナーゼドメインに存在しており、トラスツズマブとラパチニブはチロシンキナーゼドメインに存在する ERBB2 変異に対して感受性に乏しいという結果であったことから、形質転換能のある ERBB2 変異を有する癌に対する治療としてトラスツズマブとラパチニブは推奨されないと考えられた。
3. EGFR および ERBB2 に対するチロシンキナーゼ阻害剤であるアファチニブ、ネラチニブ、オシメルチニブの 3 薬剤は多くの ERBB2 変異に奏功するが、L755 変異はオシメルチニブのみ感受性が高く、一方で、エクソン 20 挿入変異はオシメルチニブよりもアファチニブ、ネラチニブの方が奏功する、という薬剤感受性の違いが示唆された。
4. 発生頻度を含めて網羅的に ERBB2 複合変異について評価したものは本研究が初めてであった。複合変異の形質転換能は単独変異よりも概して強い傾向があり、複合変異は分子標的薬に対する効果が単独変異の時と比べて変化するものがあることがわかった。

以上、本論文は MANO 法という新しいハイスループット機能解析法を用いて ERBB2 遺伝子変異の形質転換能および薬剤感受性を明らかにした。特にオシメルチニブは L755 変異を含む多くの ERBB2 変異に対して有用であることが本研究から示唆され、今後の臨床応用が期待される結果であった。本研究は、ERBB2 変異を含めた様々ながん原遺伝子変異を速やかにスクリーニングすることで患者ごとの最適な癌治療を提供することができる可能性を秘めており、学位の授与に値するものと考えられる。