

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
田中良道	主査 教授 大槻 勝紀 副査 教授 瀧内 比呂也 副査 教授 林 秀行 副査 教授 芝山 雄老
主論文題名 Prognostic effect of epidermal growth factor receptor gene mutations and the aberrant phosphorylation of Akt and ERK in ovarian cancer (卵巣癌における上皮成長因子受容体遺伝子変異と Akt、ERK リン酸化の予後への影響)	
学位論文内容の要旨	
《研究目的》 卵巣がんは婦人科悪性腫瘍の中で予後の悪い悪性腫瘍の一つである。本邦の卵巣がん罹患数は毎年約 8000 人と推定され、1996 年には 4006 人が、2005 年には 4467 人が卵巣がんで死亡し、近年明らかに死亡数が増加傾向にある。卵巣は骨盤内臓器であるために腫瘍が発生しても自覚症状に乏しく、卵巣がんの半数以上の症例がⅢ、Ⅳ期の進行癌で発見される。進行卵巣癌（Ⅲ、Ⅳ期）の治療成績はパクリタキセルの導入により明らかに改善しているものの 5 年生存率が約 30%、10 年生存率が約 10%と依然として不良である。そのためより高い抗腫瘍効果を有し延命に寄与する治療法の開発が急務である。 近年その候補として分子標的治療が注目されており、上皮成長因子受容体（EGFR）を標的とした治療はその代表である。EGFR は細胞膜上に存在する受容体で、上皮成長因子（EGF）等のリガンドが結合する事によってリン酸化（活性化）し、その下流に存在する MAPK（ERK）経路や PI3K-Akt 経路を活性化させる事	

により、細胞の分化、増殖に関わる重要な受容体である。様々な悪性腫瘍で EGFR の過剰発現が報告されており現在 EGFR 阻害剤を用いた治療が試みられている。2004 年には非小細胞肺癌において EGFR をコードする遺伝子に変異が存在すると EGFR 阻害剤であるゲフィチニブが著しく奏功する事が報告され注目を集めた。その後の研究から肺癌における EGFR 遺伝子変異は男性よりも女性に多い事、腺癌に多い事、日本人で高頻度に見られる事などが明らかとなった。

一方卵巣癌における EGFR 遺伝子変異は過去に 4 例の報告をみるのみで非常に稀とされる。また EGFR 阻害剤を用いた欧米での臨床試験では他癌腫と比較しても有用な効果は得られず、白金製剤やタキサン製剤に勝る薬剤の開発が進んでいないのが現状である。

今回、申請者らはこの EGFR 遺伝子変異の頻度が性差、人種差、組織型差があるという事実に着目し、まず本邦卵巣癌患者の EGFR 遺伝子変異の有無を調べ、EGFR タンパク発現やその下流に存在する Akt、ERK の活性化との関係、また予後との関係を解析し、卵巣癌における EGFR 遺伝子変異とその下流経路に存在する Akt や ERK の活性化との関係を明らかにする事を主目的とした。

《対象と方法》

対象は 1991 年から 2005 年まで、当科でインフォームドコンセント取得後に初回手術療法を施行した進行卵巣癌 102 例（Ⅱ期 9 例、Ⅲ期 78 例、Ⅳ期 15 例）である。EGFR 遺伝子変異については、パラフィン切片から腫瘍部分の Total DNA を抽出後、遺伝子変異のホットスポットとされる exon18、19、21 を Nested PCR 法で増幅し、ダイターミネーター法によるダイレクトシーケンスで塩基配列を決定、解析した。EGFR、リン酸化 Akt、リン酸化 ERK のタンパク発現は免疫染色で評価を行った。その後 EGFR 遺伝子変異、EGFR 発現、リン酸化 Akt 発現、リン酸化 ERK 発現の 4 つの因子について臨床病理学的因子、予後との関係を解析した。

《結 果》

EGFR 遺伝子変異は 102 例中 24 例 (23.5%) の 29 箇所認められた。漿液性腺癌では 27.9% (19/68)、明細胞腺癌では 15.0% (3/20)、粘液性腺癌では 66.7% (2/3) に認められたが類内膜腺癌では認められず (0/11) 組織型で差がみられた。肺癌で高頻度にみられる exon19 の欠失 (del E746-A750) を 2 例に、exon21 の一塩基置換 (codon 858) を 1 例に認め、その他は全て未知の一塩基置換であった。EGFR、リン酸化 Akt、リン酸化 ERK の発現はそれぞれ 46.1%、48.0%、16.7% に認められた。EGFR 遺伝子変異、EGFR 発現、リン酸化 Akt 発現、リン酸化 ERK 発現の 4 因子に相互関係は認められなかった。予後との関係については EGFR 遺伝子変異、EGFR 発現、リン酸化 ERK 発現は予後との相関はなかったが、リン酸化 Akt 発現は単変量解析で有意に予後を悪化させ、多変量解析においても有用な予後因子となりえる事が判明した。

《結 論》

本邦の卵巣癌患者では高頻度に EGFR 遺伝子変異が存在する事が判明した。肺癌において EGFR 遺伝子変異症例でゲフィチニブなどの EGFR 阻害剤の奏功率が上昇する事が判明しており本邦の卵巣癌患者での臨床試験が望まれる。また EGFR の下流経路の解析からリン酸化 Akt の高発現が有意に予後を悪化させる事が判明し、従来の治療や予後に影響を与える重要な因子であると考えられた。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲第	号	氏名	田中良道
論文審査担当者			主査教授 大槻 勝紀	
			副査教授 瀧内 比呂也	
			副査教授 林 秀行	
			副査教授 芝山 雄老	
主論文題名				
Prognostic effect of epidermal growth factor receptor gene mutations and the aberrant phosphorylation of Akt and ERK in ovarian cancer				
(卵巣癌における上皮成長因子受容体遺伝子変異と Akt、ERK リン酸化の予後への影響)				
論文審査結果の要旨				
<p>卵巣癌における上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異は非常に稀で、EGFR 阻害剤を用いた欧米での臨床試験では有用な効果は得られず、白金製剤やタキサン製剤に勝る薬剤の開発が進んでいないのが現状である。本研究は非小細胞肺癌での EGFR 遺伝子変異に性差、人種差、組織型差があることを踏まえ、本邦卵巣癌患者での EGFR 遺伝子変異とその下流経路に存在する Akt、ERK の活性化の予後への影響を検討したものである。</p> <p>申請者らは進行卵巣癌 102 例(Ⅱ期 9 例、Ⅲ期 78 例、Ⅳ期 15 例)を対象とし、EGFR 遺伝子変異の有無と EGFR、リン酸化 Akt、リン酸化 ERK の発現を評価し、臨床病理学的因子、予後との関係を検討した。EGFR 遺伝子変異は 102 例中 24 例(23.5%)の 29 箇所に認められた。漿液性腺癌、明細胞腺癌、粘液性腺癌では変異が認められたが類内膜腺癌では認められず、組織型で差がみられた。肺癌で高頻度にみられる exon19 の欠失(del E746-A750)を 2 例に、exon21 の一塩基置換(codon 858)を 1 例に認め、その他は全て未知の一塩基置換であった。EGFR、リン酸化 Akt、リン酸化 ERK の発現は</p>				

それぞれ 46.1%、48.0%、16.7%に認められた。多変量解析から EGFR 遺伝子変異、EGFR 発現、リン酸化 ERK 発現は予後との相関はなかったが、リン酸化 Akt 発現が有意に予後を悪化させる事が判明した。

本研究により本邦卵巣癌患者では高頻度に EGFR 遺伝子変異が存在する事や Akt のリン酸化が有意に予後を悪化させる事が判明した。EGFR 遺伝子変異症例はゲフィチニブなどの EGFR 阻害剤の奏功率が上昇する事が示されており、本邦での臨床試験が望まれる。これらの知見は分子標的治療の臨床試験および開発に貢献するものと考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Cancer Biology & Therapy 11(1): 50-57, 2011