

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告書（業務項目）

Liquid biopsy による EGFR-TKI 獲得耐性遺伝子変異モニタリングに関わる検体集積

担当責任者 池田徳彦 東京医科大学呼吸器外科・甲状腺外科 主任教授

研究要旨

血漿・血清検体からの EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の二次的耐性変異である T790M 検出による耐性モニタリングの feasibility を見るため、臨床試験を立案、倫理委員会の承認を経て、臨床検体の収集を開始した。

A. 研究目的

分子標的薬治療経過中の患者のために適切な治療薬の選択を可能にする非侵襲的なバイオマーカー診断技術の確立を目指し、分子標的薬の治療感受性・抵抗性の予測ならびに新規獲得耐性機序の解明にこれらの技術を臨床応用することを目的とする。

B. 研究方法

腫瘍組織と血清のペア検体を用いた EGFR 遺伝子変異を含む獲得耐性に関わる遺伝子異常を検討するための研究計画の倫理委員会での承認を得て、検体の集積を開始する。

（倫理面への配慮）

臨床サンプルの収集に当たっては、倫理委員会の承認を得、文書による同意を得て実施した。

C. 研究結果

腫瘍組織と血清のペア検体を用いた EGFR 遺伝子変異を含む獲得耐性に関わる遺伝子異常を検討するための研究計画を立案し、倫理委員会での承認を得て、検体の集積を開始した。約 200 例のレトロスペクティブな検体についても選択し、測定機関に送付した。同時に臨床情報の収集・整理を行った。

D. 考察

対象症例の選択には、組織型によりどの程度絞り込むかについて検討する必要があった。同一患者の組織および血漿ペアのレトロスペクティブサンプルが多数収集され、腫瘍・血中の遺伝子変異ステータスの一致率および 2 次的遺伝子変異以外の耐性機序の検出等、遺伝子解析結果が期待される。

E. 結論

倫理委員会承認のもと、臨床サンプルの収集・保管が順調に開始され、遺伝子解析も順調に進んでいる。

F. 研究発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

1. Kimura H, Ohira T, Uchida O, Matsubayashi J, Shimizu S, Nagao T, Ikeda N, Nishio K, Analytical performance of the cobas EGFR mutation assay for Japanese non-small -cell lung cancer. Lung Cancer, 83(3): 329-333, 2014.

2. 学会発表

1. Kudo Y, Usuda J, Furumoto H, Maehara S, Ohtani K, Inoue T, Ishizumi T, Kato Y, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Expression of klotho enhances the apoptotic response of cancer cells to anticancer agents. AACR Annual Meeting 2014, San Diego, 2014.
2. Ohira T, Oikawa T, Otani K, Yoshida K, Kato Y, Maeda J, Hagiwara M, Nagase S, Kakihana M, Kajiwara N, Ikeda N. Histological diagnosis of lung cancer using small biopsy samples. 18th WCBIP/ WCBE World Congress, Kyoto, 2014.
3. Shimada Y, Yoshida K, Kato Y, Hagiwara M, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Surgical results of lung cancer with synchronous multiple ground-glass opacities and the management of the residual and new lesions. 28th EACTS Annual Meeting, Milan, Italy, 2014.
4. Kudo Y, Shimada Y, Kato Y, Yoshida K, Osawa J, Maehara S, Maeda J, Matsubayashi J, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Impact of EGFR mutation status on survival after recurrence in patients with completely

resected lung adenocarcinoma. 2014  
IASLC Asia Pacific Lung Cancer  
Conference, Kuala Lumpur, Malaysia,  
2014.

2. 実用新案登録  
なし

5. 大平達夫, 及川武史, 山口学, 加藤靖文, 前田純一, 吉田浩一, 萩原優, 垣花昌俊, 梶原直央, 筒井英光, 池田徳彦、肺癌治療成績向上のためのバイオマーカー研究、第 10 回日本臨床プロテオーム研究会、東京、2014.
6. 垣花昌俊, 吉田浩一, 三宅真司, 前田純一, 梶原直央, 筒井英光, 大平達夫, 長尾俊孝, 池田徳彦、呼吸器細胞診検体採取への LBC (Liquid-Base Cytology) の応用の検討、第 55 回日本臨床細胞学会総会 (春期大会)、横浜、2014.
7. 吉田浩一, 垣花昌俊, 前田純一, 梶原直央, 筒井英光, 大平達夫, 長尾俊孝, 池田徳彦、ALK 陽性肺癌の細胞診像、第 55 回日本臨床細胞学会総会 (春期大会)、横浜、2014.
8. 工藤勇人, 嶋田善久, 垣花昌俊, 大谷圭志, 加藤靖文, 佐治久, 梶原直央, 大平達夫, 池田徳彦、肺腺癌切除後再発と EGFR 遺伝子変異の関係、第 67 回日本胸部外科学会定期学術集会、福岡、2014.
9. 牧野洋二郎, 尹晶煥, 真村端子, 黒田雅彦, 池田徳彦、Distinct Phosphorylation Status of TGF- Receptor-regulated Smads in NSCLCs with EGFR/Ras Mutation、第 55 回日本肺癌学会学術集会、京都 2014.

3. その他

H. 知的財産等の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし