

| | |
|---------|------------|
| 氏名 | 飯田 幸司 |
| 学位の種類 | 博士 (医学) |
| 学位記番号 | 乙第300号 |
| 学位授与年月日 | 平成26年3月5日 |
| 審査委員 | 主査 教授 椎名浩昭 |
| | 副査 教授 浦野 健 |
| | 副査 教授 大平明弘 |

論文審査の結果の要旨

進行性子宮頸癌は従来の治療では奏効率が低く、新規治療法の開発が強く望まれる疾患である。申請者らは、子宮頸癌における上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) に着目し、インフォームドコンセント及び倫理委員会で承認の得られた子宮頸癌検体を用いて、その遺伝子増幅、タンパク質発現および遺伝子変異を評価し、臨床病理学的所見と予後との関連性から潜在的治療戦略としての EGFR の意義を解析した。また、子宮頸癌細胞株では *EGFR/KRAS/BRAF* 遺伝子の変化と EGFR 阻害剤 AG1478 の感受性変化を併せて評価した。FISH 法では子宮頸部扁平上皮癌の10.2%に *EGFR* 遺伝子の増幅を認め、*EGFR* 遺伝子の増幅を呈する扁平上皮癌症例では全生存率が有意に低下していた ($p=0.001$)。多変量解析でも同様に、*EGFR* 遺伝子の増幅は子宮頸部扁平上皮癌の独立した予後規定因子であった ($p=0.011$)。一方、EGFR の下流に存在する *KRAS* あるいは *BRAF* 遺伝子の突然変異を一本鎖高次構造多型分析法あるいは DNA シークエンス法で評価したが、いずれも子宮頸部扁平上皮癌では観察されなかった。*EGFR* 遺伝子が増幅を呈する子宮頸癌細胞株 (SKGIIIa, CaSki, ME180) では、遺伝子増幅のない細胞株に比較し EGFR 阻害剤AG1478 に対する感受性が高く、ヌードマウスを用いた異種移植モデルでも同様の結果が得られた。以上より、子宮頸部扁平上皮癌では *EGFR* 遺伝子の増幅が予後不良の指標となり、新しい戦略として EGFR を標的とする治療法の可能性が示唆された。