



## 非小細胞肺癌における EGFR 活性化変異を認識する抗体の有効性を検討

～EGFR 標的分子薬治療効果の予測に貢献～

平成 22 年 12 月 17 日

九州大学大学院薬学研究院創薬腫瘍科学分野の小野教授らの研究グループは、（久留米大学の鹿毛教授ら、医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病部門の相澤教授ら、バイオ統計センターの服部准教授ら、愛知県がんセンター胸部外科の光富教授らの研究グループとの共同研究で）非小細胞肺癌の治療に用いられている上皮増殖因子（EGF）受容体標的薬ゲフィチニブの治療効果に大きく関与する EGFR の活性化変異を認識する特異的抗体の有効性を、組織免疫染色を用いて検討しました。この研究成果は、EGFR 標的治療薬を選択する上で重要な遺伝子検査の精度を高め且つ、格段と簡素化されることが期待されます。この研究は、文部科学省・科学研究費補助金の支援のもとで行われました。この研究成果は、国際科学誌「Clinical Cancer Research」に 2010 年 6 月 15 日に発表されました。

### 論文名

Molecular diagnosis of activating EGFR mutations in non-small cell lung cancer using mutation-specific antibodies for immunohistochemical analysis. Clin Cancer Res. 16: 3163-3170, 2010.

### 研究の背景

ゲフィチニブ（商品名：イレッサ®）は上皮成長因子受容体（EGFR）のチロシンキナーゼを阻害する分子標的薬であり、手術不能又は再発非小細胞肺癌に適用を有する。EGFRのATP結合部位にATPと競合的に結合してEGFRの自己リン酸化を阻害することにより、下流へのシグナル伝達を遮断し細胞の増殖・分化や血管新生などを抑制する薬として開発された。特にEGFRのエキソン 19 の欠損変異（delE746-A750）やエキソン 21 の点変異（L858R）を有する患者に高い奏効がみられているため、EGFR の遺伝子変異検査はゲフィチニブを選択する際に非常に重要な項目となっている。本研究では近年開発された EGFR の活性化変化を特異的

に認識する抗体を用いて組織免疫染色を行い、直接塩基配列（ダイレクトシーケンス）法と比較して免疫染色による変異検出の感度について検討を行った。

#### 研究の成果

EGFR のエクソン 19 の欠損変異（dele746-A750）とエクソン 21 の点変異（L858R）をそれぞれ特異的に認識する抗体を用いて、すでに EGFR の活性化変異が明らかとなっているヒト肺癌培養細胞株のウェスタンブロットと免疫染色を行ったところ、両実験において抗体は活性化変異を特異的に認識した。また実際の非小細胞肺癌患者 60 症例について直接塩基配列（ダイレクトシーケンス）法と、抗体を用いた組織免疫染色を行い変異検出の感度について検討した。直接塩基配列法によってエクソン 19 の欠損変異と確認された 14 症例中 11 症例（79%）が組織免疫染色において染色を観察した。同様にエクソン 21 の点変異と確認された 23 症例中 19 症例（83%）が組織免疫染色において染色を確認した。

#### 研究成果の意義

EGFR の活性化変異を簡略に素早く検出できる組織免疫染色法は、直接塩基配列法などその他の遺伝子検査と組み合わせることで、活性化変異を非常に正確な検出を行えることが示された。また組織免疫染色法における利点として、癌組織での変異 EGFR の発現強度を視覚的に示すことができるため、ゲフィチニブなどの EGFR 標的治療薬に対する感受性を従来の遺伝子検査より正確に予測できることが期待される。

#### お問い合わせ先

九州大学大学院薬学研究院創薬腫瘍科学分野教授 小野 眞弓

電話：092-642-6296

メールアドレス：mono@phar.kyushu-u.ac.jp