

第3回 ゲフィチニブ検討会 2005.3.17

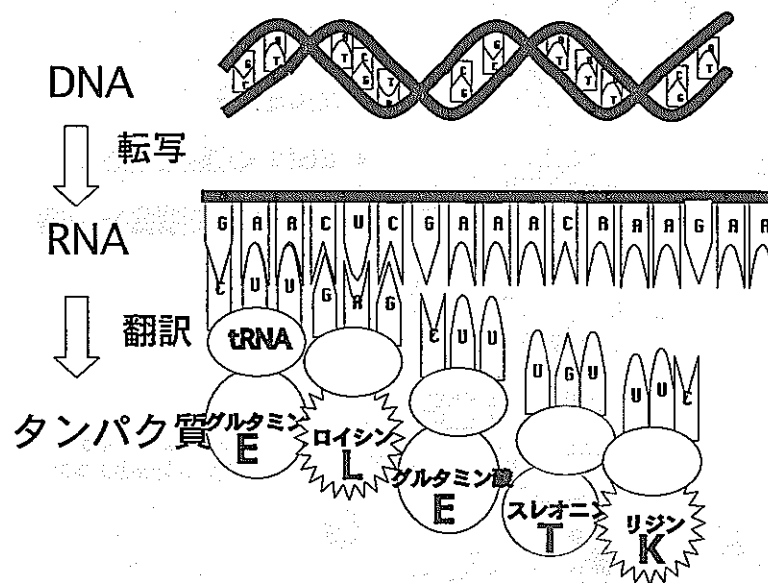
EGFR遺伝子変異とゲフィチニブの有効性

光田敬哉

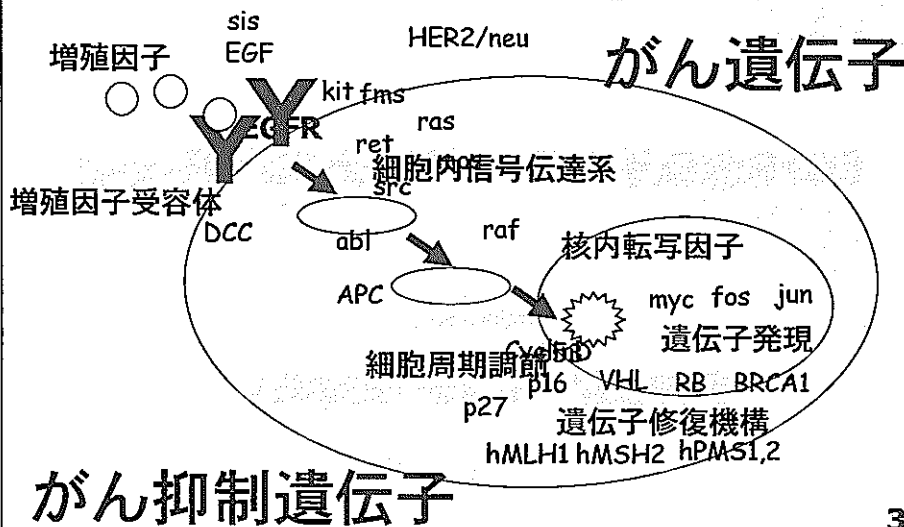
愛知県がんセンター胸部外科

Aichi Cancer Center

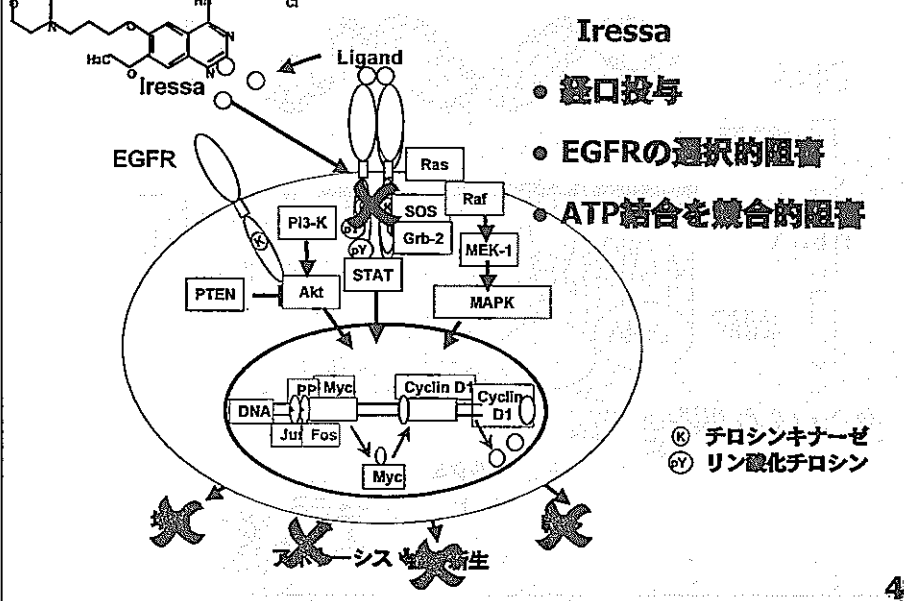
遺伝情報の流れ



細胞内の増殖信号の流れと がん遺伝子、がん抑制遺伝子



EGFR シグナル伝達とイレッサ



Gefitinibの奏効率と背景因子

● 組織型			
- 腺癌	13%	IDEAL2	
- 非腺癌	4%		
● 性			
- 女性	19%	IDEAL2	
- 男性	3%		
● 人種			
- 日本人	28%	IDEAL1	
- 非日本人	10%		
● 喫煙			
- 非喫煙者	36%	MSKCC	
- 喫煙者	8%		

2004年 春 . . .

ScienceExpress

Report

EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy

J. Guillermo Perez,^{1,2*} Paul A. Janne,^{1,2*} Jeffrey C. Lee,^{1,2*} Scott Tracy,¹ Heidi Greulich,^{1,3} Stacy Gabriel,⁴ Paula Harum,¹ Frederic J. Kaye,⁵ Neal Lindeman,⁶ Ties J. Boggon,⁷ Katsuhiko Nooki,⁸ Hideoaki Sasaki,⁹ Yoshitaka Fujii,¹⁰ Michael J. Eck,¹¹ William R. Sellers,^{12,14} Bruce E. Johnson,^{1,2} Matthew Meyerson^{1,14}

¹Departments of Medical Oncology and Cancer Biology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA 02115 USA, ²Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA, ³Department of Pathology and Biological Chemistry and Molecular Pharmacology, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA, ⁴The Broad Institute at MIT and Harvard, Cambridge, MA 02142, USA, ⁵Genetics Branch, National Cancer Institute, National Naval Medical Center, Bethesda, MD 20889, USA, ⁶Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston MA 02115, USA, ⁷Department of Surgery 2, Nagoya City University Medical School, Nagoya 467-8601, Japan.

EGFR遺伝子の活性化突然変異 . . .

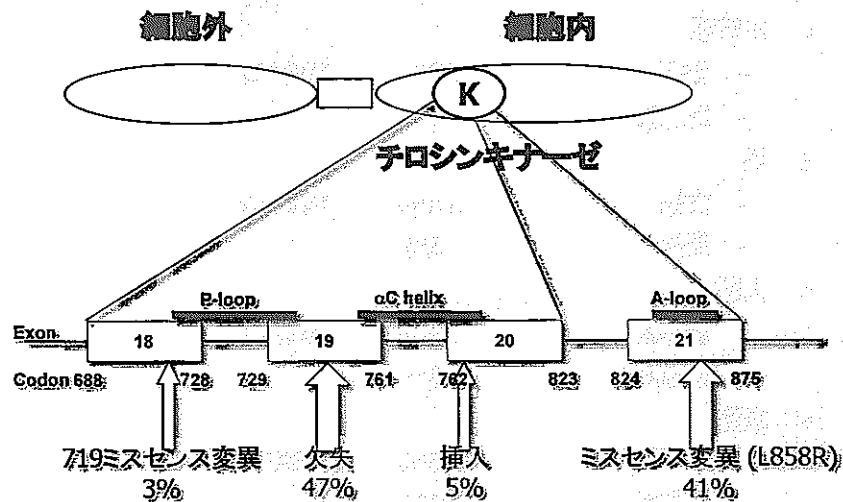
The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ISSN 0027-9573 MAY 20, 2004 VOL 351 NO 21

Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib

Thomas J. Lynch, MD, PhD, Stephen G. Yang, PhD, Jeffrey C. Lee, PhD, Scott Tracy, MD, Stacy Gabriel, MD, Paula Harum, MD, Bruce E. Johnson, MD, Frederic J. Kaye, MD, Neal Lindeman, MD, Ties J. Boggon, MD, Katsuhiko Nooki, MD, Hideoaki Sasaki, MD, Yoshitaka Fujii, MD, Michael J. Eck, MD, William R. Sellers, MD, Bruce E. Johnson, MD, Matthew Meyerson, MD, PhD

Aichi Cancer Center
90% の突然変異はコドン746-750の欠失とコドン858の点突然変異 (302 の変異データ)



7

Aichi Cancer Center
突然変異と遺伝子情報の変化

正常

GGT	GCG	TTC	GGC	ACG	GTG
バラガ	サイタ	バラガ	サイタ	アカイ	バラガ
アカイ	トマト	アオイ	トマト	ウマイ	トマト

ミスセンス変異

バラガ	サイタ	バカガ	サイタ	アカイ	バラガ
-----	-----	-----	-----	-----	-----

欠失変異

アカイ	----	----	----	ウマイ	トマト
-----	------	------	------	-----	-----

挿入/重複変異

アカイ	トマト	アオイ	アオイ	トマト	ウマイ	トマト
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

黒木登志夫 がん遺伝子の発見を改変

8

52個の欠失変異(愛知県がんセンター症例)

Aichi Cancer Center

Kosaka et al., Cancer Res., 2004

	740	750	760
• • • <u>KIPVAIKELREATSPKANKEILD</u> • • •			
Deletion			30
• • • <u>KIPVAIK-----TSPKANKEILD</u> • • •			25
• • • <u>KIPVAIKE-----SPKANKEILD</u> • • •			1
• • • <u>KIPVAIKE-----PKANKEILD</u> • • •			3
• • • <u>KIPVAIKELREAT-----LD</u> • • •			1
Deletion + point mutation			2
• • • <u>KIPVAIKE-----PSPKANKEILD</u> • • •			1
• • • <u>KIPVAIKE-----QKANKEILD</u> • • •			1
Deletion + insertion			20
• • • <u>KIPVAIK--RPTSPKANKEILD</u> • • •			1
• • • <u>KIPVAIK---VASSKANKEILD</u> • • •			1
• • • <u>KIPVAIK-----APKANKEILD</u> • • •			1
• • • <u>KIPVAIKE-----OSPKANKEILD</u> • • •			3
• • • <u>KIPVAIKE-----QHPKANKEILD</u> • • •			1
• • • <u>KIPVAIKE---PTSPKANKEILD</u> • • •			2
• • • <u>KIPVAIKE-----SKANKEILD</u> • • •			10
• • • <u>KIPVAIKELREA-----SED</u> • • •			1

9

54の点突然変異(愛知県がんセンター症例)

Aichi Cancer Center

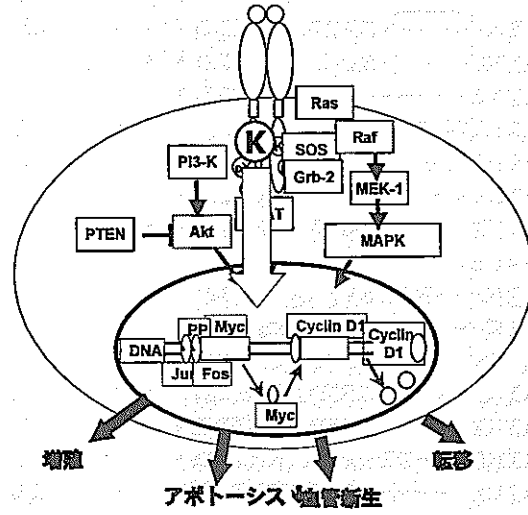
	740	750	760	860
	*	*	*	*
G • • • <u>KIPVAIKELREATSPKANKEILD</u> • • • FGLAKLLG				
Codon 719				
S • • • <u>KIPVAIKELREATSPKANKEILD</u> • • • FGLAKLLG				2
C • • • <u>KIPVAIKELREATSPKANKEILD</u> • • • FGLAKLLG				*1
A • • • <u>KIPVAIKELREATSPKANKEILD</u> • • • FGLAKLLG				1
Codon 858				
G • • • <u>KIPVAIKELREATSPKANKEILD</u> • • • FGRAKLLG**49				
Codons 768 and 769				
S768I+V769L				1

*This had an additional mutation at codon 709

**Three of them had additional mutations at codons 768, 776, and 790

Kosaka et al., Cancer Res., 2004 **10**

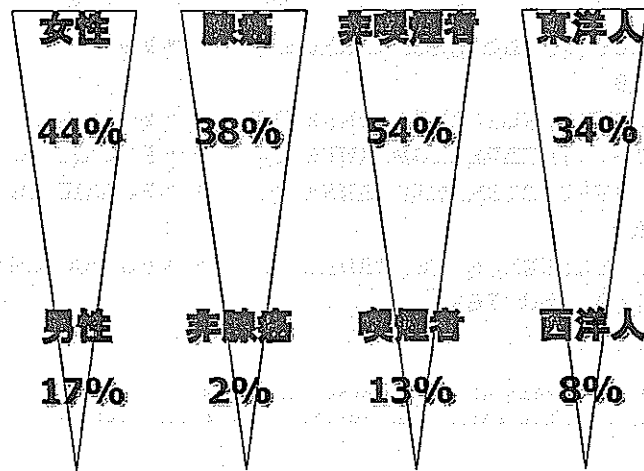
EGFR 突然変異とシグナル伝達



Ⓚ チロシンキナーゼ
Ⓨ リン酸化チロシン

EGFR 突然変異と背景因子

(Data from 1104 unselected NSCLC)

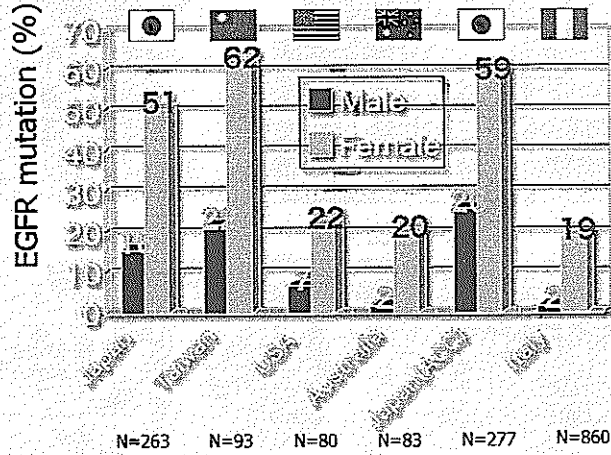


Ethnic difference in incidence of EGFR mutations

Shigematsu and Gazdar, JNCI, in press, 2004

Kosaka et al., Cancer Res., 2004

Marchetti et al., JCO, 2005



13

日本人にEGFR変異が多い理由

- 非小細胞肺癌のなかの腺癌の頻度が高い
 - ACC 81%, 台湾 69%, アメリカ 55%, イタリア 44%
- 肺癌患者のなかの非喫煙者の頻度が高い
 - 男性 10%, 女性 83% (ACC, Kosaka)
 - 男性 6%, 女性 15% (アメリカ, Kibrinsky)
- それでも東洋人に多い
 - アメリカ、オーストラリアのアジア人にも変異頻度が高い
 - ◆ 4/5 東洋人(アメリカ、オーストラリア在住), 25/314 西洋人
 - EGFR 遺伝子のイントロン1 CA repeat多型性
 - ◆ Short in Orientals, long in Caucasians

14