

EGFR や ALK などのドライバー遺伝子変異を有する肺腺癌に対する分子標的治療は、従来のプラチナ併用化学療法よりも劇的な有効性をもたらした。本研究では、日本人肺腺癌の 3% に存在する MET エクソン 14 欠失腫瘍の治療戦略構築に向けた *in-vitro* モデルを作製すること、さらに、EGFR 変異肺癌のうち 4% を占めるがその臨床的意義が十分検討されていないエクソン 18 変異の治療戦略確立を目的とする。ゲノム編集システム CRISPR/Cas9 を用いて HEK293 細胞の MET エクソン 14 欠失モデルを作製した。エクソン 14 欠失モデルは、コントロール細胞と比較して増殖速度及びコロニー形成能が増した。また、MET のリガンドである HGF の刺激後、リン酸化 MET 及びその下流のリン酸化 ERK の発現が持続することがわかった。MET 阻害剤であるクリゾチニブに感受性を示した。

EGFR エクソン 18 変異のうち代表的な 3 つの変異を Ba/F3 細胞に遺伝子導入して、7 種類の EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) の 90% 増殖阻害濃度 (IC90) を網羅的に調べた。最も感受性の高い変異であるエクソン 19 欠失変異と比較して、エクソン 18 変異は従来の第一世代 TKI であるゲフィチニブやエルロチニブに対しては IC90 が 11-50 倍と著明に高かったが、第二世代のアファチニブに対してはわずか 3-7 倍の差しかなく、実臨床で十分到達できる薬物血中濃度であった。また、自験例及び文献の臨床データをまとめると、エクソン 18 変異肺癌の第一世代 TKI に対する奏効率は 35-56% 程度であるのに対して、アファチニブは約 80% であった。これらの一貫したデータから、EGFR エクソン 18 変異肺癌にはアファチニブが特に有効であると考えられた。

CRISPR/Cas9 システムを用いた MET エクソン 14 の欠失

