

【目的】 固形癌の多くは発育の過程で遺伝子の動的変化をもたらす形質を獲得する。この形質変化が、腫瘍内の細胞間における遺伝子不均一性を生み出し、同一腫瘍内に多様な性質をもつサブクローンの発育を促す（腫瘍内不均一性）。また、*EGFR* 遺伝子変異を有する肺癌は日本人に発生する肺腺癌の約半数におよぶ。*EGFR* 変異肺癌は発癌初期では低悪性であるが、癌の進化的発育過程において高悪性の性質に変化することが示唆される。

今回の研究では、ドライバー遺伝子変異を有する肺癌の代表格である *EGFR* 遺伝子変異肺腺癌における腫瘍内不均一性の機序解明として、1. *EGFR* 変異肺癌における腫瘍内不均一性に関与する因子の探索と解析、2. *EGFR* 変異肺癌における進化的発育に関与する因子の探索と解析、の両面から研究を進めた。

【方法】 1. *EGFR* 変異陽性肺癌の腫瘍内不均一性の解析：*EGFR* L858R 蛋白の不均一発現部において、*EGFR* 遺伝子コピー数変化と同様の変化を示した *MDM2* 遺伝子に着目し、*EGFR* 変異陽性肺癌における *MDM2* 遺伝子発現の意義に関する検討を行った。2. *EGFR* 変異肺癌における進化的発育に関与する因子の検討：術前 CT 画像における *EGFR* 変異陽性肺癌の進化的発育を示唆する所見から、肺癌を発育段階別に分け、*EGFR* 遺伝子変異別に発育の特徴を調べた。同症例の *EGFR* 遺伝子変異方および臨床病理学的因子、予後との関係を検討した。

【結果】 1. 再発を認めた肺癌と再発を認めていない肺癌の両群で *MDM2* 遺伝子発現を比較したところ、再発ありの肺癌において有意に *MDM2* 遺伝子発現が低値であった（図）。*MDM2* 低発現群と高発現群に分けて検討したところ、*MDM2* 低発現群で進行癌が多く、*MDM2* 低発現群で有意に無再発生存における予後が不良であった。CT 所見による各グループの特徴的な症例を合計 20 例選択し、次世代シーケンスパネルを用いて、進化的発育に関連する遺伝子変化を検討している。2. Ex21L858R 陽性肺癌は Ex19del 陽性肺癌より GGO を有する腫瘍の割合が多く、無再発生存が良好であった。肺癌手術症例において、*EGFR* exon 21 変異型腺癌は exon19 変異型および野生型腺癌に比べ GGO を有するものが多く、早期に切除される割合が高いことが示唆された。今後は、次世代シーケンスパネルにより、肺腺癌の進化的発育に関係する因子を検討する予定である。

肺癌再発の有無と *MDM2*mRNA 発現量との関係

