

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

笠原 礼光 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Plasma epidermal growth factor receptor mutation testing with a chip-based digital PCR system in patients with advanced non-small cell lung cancer

（進行非小細胞肺癌症例を対象としたデジタルPCRによる血漿中EGFR遺伝子変異検出系の検討）

Lung Cancer 106 : 138 ~ 144, 2017

Norimitsu Kasahara, Hirotugu Kenmotsu, Masakuni Serizawa, Rina Umehara, Akira Ono, Yasushi Hisamatsu, Kazushige Wakuda, Shota Omori, Kazuhisa Nakashima, Tetsuhiko Taira, Tateaki Naito, Haruyasu Murakami, Yasuhiro Koh, Keita Mori, Masahiro Endo, Takashi Nakajima, Masanobu Yamada, Masatoshi Kusuhara, Toshiaki Takahashi

論文の要旨及び判定理由

上皮成長因子受容体（Epidermal Growth Factor Receptor ; EGFR）遺伝子変異検査はEGFRチロシンキナーゼ阻害剤（EGFR tyrosine kinase inhibitors; EGFR-TKI）のコンパニオン検査として、非小細胞肺癌とくに肺腺癌の治療選択に必須の検査である。近年、耐性変異であるT790Mを標的とした第3世代EGFR-TKIであるオシメルチニブが保険収載された。オシメルチニブの使用には再発腫瘍でT790Mを確認することが条件だが、その検出方法は生検や手術による組織検体を主体としているため、病状増悪時の腫瘍の再生検が困難な症例が多い。組織生検の代替方法として、Liquid biopsyとして血中循環DNAをバイオマーカーとした研究が進められているが、腫瘍由来の血中循環DNAはしばしば非常に低濃度であり、高感度な検出法が必要とされる。デジタルPCRは高感度で正確な定量性を有する検査法であり、血中循環DNAへの適応が期待されている。笠原氏らはQuantStudio 3D デジタルPCRシステムを用いて、血漿中のEGFR遺伝子変異（Exon19欠失、L858R、T790M）検出系を立ち上げ、その有効性を評価した。

検定用DNAを用いた検出感度検定では、Quantstudio 3Dシステムの検出感度は0.1%であった。49例のEGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌を対象として、組織検体でのEGFR遺伝子変異の結果を真とした場合の血中循環DNAを用いたEx19欠失の感度は70.6%(24/34)、特異度は93.3%(14/15)であり、L858Rの感度は66.7%(10/15)、特異度は100%(34/34)であった。以上よりQuantStudio 3DデジタルPCRシステムは他のデジタルPCRシステムとほぼ同等のパフォーマンスを示した。デジタルPCRを用いたcfDNA中のEGFR遺伝子変異検査は低侵襲な検査法として今後利用しうるものである。新規の機器を用いて検出系を立ち上げた笠原氏らの功績は今後の医学の発展に寄与しうるものと認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

2017年8月28日

審査委員

主査 群馬大学教授（医学系研究科）

耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野担任

近松 一郎 印

(様式6, 2頁目)

副査 群馬大学教授 (医学系研究科)  
泌尿器科学分野担任

鈴木 和浩 印

副査 群馬大学教授 (医学系研究科)  
応用生理学分野担任

鯉淵 典之 印

#### 参考論文

1. Amrubicin monotherapy may be an effective second-line treatment for patients with large-cell neuroendocrine carcinoma or high-grade non-small-cell neuroendocrine carcinoma

(大細胞神経内分泌癌に対するアムルビシンによる二次治療の効果の検討)

Molecular and Clinical Oncology 6: 718-722, 2017

Kasahara N, Wakuda K, Omori S, Nakashima K, Ono A, Taira T, Kenmotsu H, Naito T, Murakami H, Mori K, Watanabe R, Endo M, Nakajima T, Yamada M, Takahashi T.

2. Clinical impact of post-progression survival on overall survival in patients with limited-stage disease small cell lung cancer after first-line chemoradiotherapy

(限局型小細胞肺癌を対象とした化学放射線療法後の増悪後生存の検討)

Radiology and Oncology 49: 409-415, 2015

Kasahara N, Imai H, Kaira K, Mori K, Wakuda K, Ono A, Taira T, Kenmotsu H, Harada H, Naito T, Murakami H, Endo M, Nakajima T, Yamada M, Takahashi T.