

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	乙	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 與語 直之

論 文 題 目


Development of an immuno-wall device for the rapid and sensitive detection of *EGFR* mutations in tumor tissues resected from lung cancer patients

(肺癌患者から切除された腫瘍組織における、迅速かつ高感度な *EGFR* 遺伝子変異検出のためのイムノウォールデバイス開発)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

宇藤 雄一 

名古屋大学教授

委員

勝野 雅央 

名古屋大学教授

委員

榎本 篤 

名古屋大学准教授

指導教員

榎本 直純 

## 論文審査の結果の要旨

今回、フォトリソグラフィ技術を用いて新たに開発したイムノウォールデバイスを用いて、非小細胞肺癌（NSCLC）患者から外科的に切除された肺癌組織中の変異上皮成長因子受容体（EGFR）タンパク質を特異的に検出する能力を評価した。細胞株を用いた予備実験の結果、変異細胞割合の検出限界（LOD）は、0.1~1%、タンパク質濃度の LOD は~0.01mg/mL と推定された。次に 37 名の NSCLC 患者の外科的切除検体にて *EGFR* 活性型変異を分析した結果、診断感度は 85%以上、診断特異度は 100%であった。さらに、検査は 20 分以内で完了でき迅速に結果が得られた。この結果、イムノウォールデバイスは次世代の診断法として有望な候補であることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. NSCLC において、ドライバー遺伝子を標的とする分子標的治療薬に代表される個別化治療は高い効果を示し、現在はより希少頻度のドライバー遺伝子を標的とする分子標的治療薬の開発にシフトしている。一方で、検査検体の消費、検査の長時間化、検査費用の高額化が懸念され、マルチプレックス検査、殊に次世代シーケンサーを用いた遺伝子パネル検査への期待が高まっている。しかし、遺伝子パネル検査についても結果返却までの時間（TAT）、検査費用、failure rate、検体中の高い腫瘍細胞含有率が求められるなどの課題が存在する。イムノウォールデバイスは TAT、検査費用、微量検体での検査において明らかな利点を有しており、本研究で評価した *EGFR* 以外のドライバー遺伝子の検出系も確立出来れば臨床応用は可能であると考えている。
2. 一般的に血液などを含む臨床検体には細胞屑やフィブリンといった夾雑物が多く含まれるが、イムノウォールデバイスでは壁状構造により洗浄バッファー注入による夾雑物の容易な除去が可能であるため、検体の特別な前処理は不要である。よって、Liquid biopsy への応用も十分可能であると考えられる。
3. *EGFR* は 1 回膜貫通型のチロシンキナーゼ型受容体である。活性型変異は細胞内のチロシンキナーゼドメインの変異であり、今回使用した Cell Lysis Buffer（Cell Signaling Technology）や RIPA Buffer（WAKO）にて細胞や組織からの標的タンパク質抽出は問題なく可能であった。

本研究は、新たな遺伝子変異検査法を確立する上で重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第	号	氏 名	與 語 直 之
試験担当者	主査	安藤雄	副査 <sub>1</sub>	勝野雅央
	副査 <sub>2</sub>	榎本篤	指導教員	榎本直純
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 肺癌遺伝子診断の現状とイムノウォールデバイスの臨床応用について</li> <li>2. イムノウォールデバイスのLiquid biopsyへの応用について</li> <li>3. 検体の調製方法について</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、呼吸器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				



## 学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第 号	氏 名	與 語 直 之
試験担当者	主査 安藤 雄一	副査 <sub>1</sub> 勝野 雅央	
	副査 <sub>2</sub> 榎本 篤	指導教員 藤原 直紀	
(学力審査の結果の要旨)			
<p>名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。</p>			