

審査結果の要旨

報告番号	乙 第 290 / 号	氏名	松永 宗倫
審査担当者	主査	山本 健	(印)
	副主査	緒方 裕	(印)
	副主査	光山 慶一	(印)
主論文題目： A comparison of four methods for detecting <i>KRAS</i> mutations in formalin-fixed specimens from metastatic colorectal cancer patients (転移性大腸癌患者のホルマリン固定標本における <i>KRAS</i> 変異の 4 つの測定法での比較)			

審査結果の要旨 (意見)

悪性腫瘍の個別化医療を推進するためには、癌細胞の体細胞遺伝子変異解析が不可欠である。しかしながら、どのような変異解析法が低偽陽性で検出力に優れているかについては解決すべき課題として残されている。本研究では、73 名のホルマリン固定済の大腸癌腫瘍組織を対象として、4 つの分析法、すなわち、直接塩基配列解析、Scorpion-ARMS アッセイ、パイロシークエンシング、Luminex xMAP での *KRAS* 遺伝子変異検出能が比較検討されている。解析の結果、変異測定率が約 93~97% であること、ごく少数の例外を除いて結果が一致していること、などが示され、少なくとも *KRAS* 遺伝子変異検出においては等しく信頼できると結論した。大腸癌に留まらず、多くの腫瘍に対して考慮される *KRAS* 遺伝子変異解析を行う上で重要な示唆を与える研究成果であり、学術的価値は高い。

論文要旨

大腸癌の *KRAS* 遺伝子変異の標準的測定法は、現在まだ定まっていない。この研究では、*KRAS* 遺伝子変異検出能を 4 つの方法 (direct sequencing, Scorpion-ARMS assaying, pyrosequencing, multi-analyte profiling (Luminex xMAP)) で比較検討した。セツキシマブのケーススタディにおいて、イリノテカン、オキサリプラチン、フッ化ピリミジン耐性の転移性大腸癌患者 73 名を対象に評価した。腫瘍組織から抽出した DNA サンプルを用いて、4 つの分析法での *KRAS* 遺伝子変異検出能を比較し、検出成功率と一致率とで評価した。*KRAS* 遺伝子変異が測定できた割合は、direct sequencing, Scorpion-ARMS assays, pyrosequencing, Luminex xMAP でそれぞれ 93.2%、97.3%、95.9%、94.5% であった。Direct sequencing との比較において、Scorpion-ARMS assays, pyrosequencing, Luminex xMAP との一致率は、それぞれ 0.897、0.923、0.900 (κ 統計値) であった。Direct sequencing は、5 例の DNA サンプルで測定不能であった。その 5 例のうち、Scorpion-ARMS assays, pyrosequencing, Luminex xMAP でそれぞれ 3、2、1 例ずつ測定可能であった。

3 例で矛盾する結果が示された。Luminex xMAP で *KRAS* 変異型と診断され、他の方法では *KRAS* 野生型と診断された 2 例と direct sequencing で *KRAS* 野生型と診断され、他の方法では *KRAS* 変異型と診断された 1 例である。

結論、Scorpion-ARMS assays, pyrosequencing, Luminex xMAP は、転移性大腸癌の *KRAS* 遺伝子変異の測定法として、等しく信頼できる方法であった。しかし、まれに *KRAS* 遺伝子変異は、これらの方法でも異なって診断される場合がある。