



Characterization of BRAF^{Thr599dup} mutation as a targetable driver mutation identified in lung adenocarcinoma by comprehensive genomic profiling

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2025-05-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 渡邊, 裕文 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000394

論文審査の結果の要旨

B-RAF proto-oncogene, serine/threonine kinase (*BRAF*) 遺伝子変異は、生化学的特性とシグナル伝達特性に基づいて 3 つのクラスに分類される。V600E 変異に代表されるクラス I 変異は、*BRAF* 阻害剤に感受性があるが、内因性の *BRAF* または *CRAF* との二量体形成を必要とするクラス II 変異は、*BRAF* 阻害剤に耐性を示す。今回、進行肺腺がん患者の標準治療後の再生検検体からがんゲノムプロファイリングにより *BRAF*^{Thr599dup} 変異を同定し、*BRAF*^{V600E} 変異陽性肺がんに準じた *BRAF* 阻害剤である dabrafenib および MEK 阻害薬である trametinib の併用療法により病勢安定を得た症例を経験したため、*BRAF*^{Thr599dup} 変異の特徴を明らかにするため、患者本人の同意後、浜松医科大学組換え DNA 実験安全委員会の承認を受け実施した（承認番号：#4-33）。

Digital PCR によって診断時点で *BRAF*^{Thr599dup} 変異はアレル頻度 47.1% で検出され、優位なクローンとして存在していた。インターロイキン-3（IL-3）依存性の Ba/F3 細胞において野生型 *BRAF*、*BRAF*^{V600E}、または *BRAF*^{Thr599dup} を条件付きに発現させる系を樹立した。Ba/F3-*BRAF*^{Thr599dup} 細胞と Ba/F3-*BRAF*^{V600E} 細胞では、IL-3 非依存性の増殖を認め、MAPK 経路の活性化を認めた。さらに、両細胞は、ともに dabrafenib および trametinib に対して高い感受性を示した（IC₅₀: 29.7 nM vs. 13.1 nM）。Ba/F3-*BRAF*^{Thr599dup} 細胞においては、内在性 *BRAF* または *CRAF* がノックアウトされた状況下や R509H 変異の導入により二量体形成能が阻害された状況下においても、IL-3 非依存性増殖能や MAPK 経路の活性化能は Ba/F3-*BRAF*^{V600E} 細胞と同様に維持されていることを確認できた。

審査委員会では、稀な遺伝子変異症例の経験から、*BRAF*^{Thr599dup} 変異が強力なドライバー遺伝子変異であることを示した点を高く評価した。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 三澤 清

副査 竹内 裕也 副査 船井 和仁