

## 総合研究奨励賞 (結城賞)



山本 寛斉

## 略 歴

昭和51年2月27日生  
平成6年3月 岡山県立津山高等学校卒業  
平成12年3月 岡山大学医学部医学科卒業  
平成12年4月 岡山大学医学部附属病院第二外科研修医  
平成12年9月 三豊総合病院外科研修医  
平成14年9月 岡山大学医学部附属病院第二外科医員  
平成17年3月 岡山大学大学院医学研究科修了  
平成17年4月 米国テキサス大学サウスウェスタンメディカルセンター博士研究員  
平成19年8月 岡山大学病院呼吸器外科医員  
平成20年7月 岡山赤十字病院外科医師  
平成21年7月 国立病院機構山口宇部医療センター呼吸器外科医師  
平成23年11月 岡山大学病院呼吸器外科助教

## 研究論文内容要旨

遺伝性の疾患に対する遺伝子の同定についての研究である。家族性腫瘍は大腸癌や乳癌などでの報告が多いが、肺癌では比較的稀である。現在までにEGFRチロシンキナーゼ領域の生殖細胞変異に加えて二次的に同領域の体細胞変異が引き起こされることで発症する家族性肺癌家系が複数報告されている。我々は、常染色体優性遺伝形式により発症し、既知のEGFR, KRAS, EML4-ALK遺伝子異常を伴わない家族性肺癌家系を経験した。発端者（多発肺腺癌）・母親（多発肺腺癌）・父親（非罹患患者）・妹（非罹患患者）の腫瘍または血液検体をエキソームシーケンシングにより解析したところ、HER2膜貫通領域（exon 17）に新規生殖細胞変異（G660D）を認めた。一方、孤発性肺癌におけるHER2膜貫通領域変異をダイレクトシーケンシングにより解析したところ、253例の肺腺癌のうち、1例に体細胞変異を認めた（V659E）。この症例はCTで肺野に多発すりガラス影を認めており、EGFR遺伝子変異を認めなかった。HER2膜貫通領域は二量体形成に関与することから、これらの変異は膜貫通領域の構造変化を引き起こしHER2とその下流に存在する蛋白を活性化する可能性が高いと思われたので、変異型HER2の機能解析を行った。野生型に比べて、変異型HER2（V659EとG660D）はより安定で、下流のAktを活性化していた。さらに、肺腺癌における細胞増殖を促進すると報告されているp38も活性化されていた。これらの結果から、HER2膜貫通領域の遺伝子変異は家族性・孤発性肺癌発症の原因となると考えられる。