

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	病態制御科学領域 呼吸器病態内科学教育研究分野 秋田 貴博
指導教授氏名	田坂 定智
論文審査担当者	主 査 皆川正仁 副 査 佐藤 温 副 査 黒瀬 顕
(論文題目) Distinction of <i>ALK</i> fusion gene- and <i>EGFR</i> mutation-positive lung cancer with tumor markers (<i>ALK</i> 融合遺伝子陽性肺癌と <i>EGFR</i> 遺伝子陽性肺癌における腫瘍マーカーの特異性)	
(論文審査の要旨) 非小細胞肺癌 (Non-small cell lung cancer; NSCLC) において、上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor; <i>EGFR</i>) 遺伝子変異と未分化リンパ腫キナーゼ (anaplastic lymphoma kinase; <i>ALK</i>) 融合遺伝子は、それぞれ全症例の 40~50%、3~5%を占めるが、 <i>EGFR</i> チロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitor; <i>TKI</i>) および <i>ALK</i> - <i>TKI</i> による治療により、 <i>EGFR</i> 陽性および <i>ALK</i> 陽性の NSCLC 患者の予後は著しく改善した。一方、包括的遺伝子パネル検査によって、複数のドライバー遺伝子変異を全例において行うことは組織サンプル量やコストの問題から現実的ではない。本研究では、 <i>ALK</i> 陽性の NSCLC 患者と <i>EGFR</i> 陽性の NSCLC 患者の腫瘍マーカー (CEA および <i>CYFRA21-1</i>) のレベルを比較することで、 <i>ALK</i> 陽性 NSCLC を予測可能かについて検討した。 <i>ALK</i> 陽性進行・再発 NSCLC 134 例 (腺癌 126 例) と <i>EGFR</i> 陽性進行・再発 NSCLC 172 例 (腺癌 161 例) を対象とした。CEA 陽性率は <i>ALK</i> 陽性 NSCLC に比して <i>EGFR</i> 陽性 NSCLC で有意に高値であった ($p < 0.001$)。一方、 <i>CYFRA21-1</i> 陽性率は <i>ALK</i> 陽性 NSCLC において <i>EGFR</i> 陽性 NSCLC よりも有意に高かった ($p = 0.034$)。 <i>CYFRA21-1</i> /CEA の中央値は <i>ALK</i> 群で 0.395 であり、 <i>EGFR</i> 群の 0.098 と比較して有意であった ($p < 0.001$)。また初回 <i>TKI</i> 療法の治療期間 (Time to Treatment Failure ; <i>TTF</i>) 中央値は、 <i>ALK</i> 陽性肺癌では <i>CYFRA21-1</i> /CEA 陽性群で 308 日、 <i>CYFRA21-1</i> /CEA 陰性群で 617 日であった ($p = 0.100$)。 これらの結果から、 <i>ALK</i> 陽性 NSCLC 患者では、 <i>EGFR</i> 陽性 NSCLC 患者と比較して高い <i>CYFRA21-1</i> 陽性率を示し、 <i>CYFRA21-1</i> /CEA も有意に高かった。このことは、腫瘍マーカー値からドライバー遺伝子変異を予測できる可能性を示していた。 以上より本研究では、腫瘍マーカー値と <i>ALK</i> 陽性 NSCLC の関連性を明らかにしたことに新規性がある。 <i>ALK</i> 陽性 NSCLC を正確に予測できれば、適切な遺伝子検査を適時に行い、早期に治療介入することが可能となることから臨床的意義は高く、学位授与に値する。	
公表雑誌等名	Thoracic Cancer. 2024;15:788-796.