

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病態内科学教育研究分野 氏名 田中 寿志
指導教授氏名	奥村 謙
論文審査担当者	主 査 八木橋 操六 副 査 鬼島 宏 副 査 高井 良尋
<p>(論文題目) Clinical application of immunocytochemical detection of ALK rearrangement on cytology slides for detection or screening of lung adenocarcinoma</p> <p>(ALK 転座を有する肺癌の検出、擦過細胞診標本を用いた免疫細胞化学染色の有用性)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>EML4-ALK(echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase, ALK)は2番染色体内の逆位による融合遺伝子の発現蛋白で、この蛋白を発現する肺癌をALK肺癌と呼ぶ。この癌にはクリゾチニブと呼ばれるALK阻害薬が開発応用され劇的な効果をもたらしている。従って、今日肺癌診断にはALK発現の有無をみるのが治療上不可欠となっている。ALKの検出は遺伝子検出を目的としたin situ hybridization法(FISH)、reverse transcription polymerase chain reaction法(RT-PCR)、あるいはALK蛋白検出を目的とした免疫組織化学法(IHC)が行われてきた。IHCは気管支鏡による組織採取が不可欠であり、この検査法の実施は必ずしも容易ではなくその診断の感受性も高くない。これに比し、細胞診の場合、比較的容易に広い範囲からの標本が採取され、悪性腫瘍の診断陽性率も高い。従って、細胞診標本で免疫細胞化学法(ICC)によりALK検出が可能となれば、患者の負担軽減に加え、診断の感受性も遥かに向上する。申請者は、この可能性を追究する目的から、予め肺腺癌の診断のついた18例を対象としてALK免疫染色を気管支擦過細胞診標本と生検標本に同時に実施し、あわせてFISH、RT-PCRにてALK融合遺伝子を確認し、その特異性、感受性を検討した。IHCでのALK陽性を陽性例とした場合、ICCでの検出は感度85.7%(6/7)、特異度100%(11/11)で一致率94.4%であった。生検例にFISHを施行した6例でALK陽性2例、陰性1例、判定不能3例で低い検出率であった。判定不能は長期固定時間など標本保存の問題があった。これらの結果から申請者は細胞診標本を用いて行うICCでのALK検出はIHCに比肩するほど感受性、特異性も高く、臨床上ALK肺癌治療決定のための日常検査として応用可能と結論している。</p> <p>今回の研究成果はALK肺癌を代表とした肺癌分子標的治療の指針決定に細胞診標本が有用であることを示した最初の報告であり、肺癌臨床に益すること大で学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Lung Cancer 第80巻 289-292 ページ、2013年