

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 近藤 千晶

論 文 題 目


Anaplastic lymphoma kinase expression in small-cell lung cancer

(ALK 免疫染色陽性小細胞肺癌の臨床病理学的検討)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

中羽 孝弟 


名古屋大学教授

委員

豊岡 伸政 

名古屋大学教授

委員

安藤 雄一 

名古屋大学准教授

指導教員

橋本 道純 

## 論文審査の結果の要旨

近年非小細胞肺癌では、Fluorescence in situ hybridization (FISH)を行わず確実な陽性例では免疫染色 (IHC) の結果のみで Anaplastic lymphoma kinase (ALK) 阻害剤の適応を判定することが可能となった。しかし ALK IHC 陽性小細胞肺癌はこれまで詳細な検討はされておらず、本研究では発現メカニズムや分子標的治療への応用について検討した。小細胞肺癌の 11.3%が ALK IHC 陽性となり、これまで知られている発現メカニズムのどれも検出されず内因性の発現と考えられた。ALK 阻害剤の効果を *in vitro* で検討したが、融合遺伝子を持たない ALK IHC 陽性小細胞肺癌細胞株での有効性は示されなかった。以上より、小細胞肺癌では非小細胞肺癌の陽性例とは異なる機序により ALK は発現され、その発現に対して治療効果は期待できなかったことから、IHC のみでの ALK 阻害剤についての患者選択は組織型によると考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. これまでに抗 5A4 抗体と抗 D5F3 抗体の高い一致率が報告されている。本研究で用いた標本において抗 5A4 抗体陽性の検体で抗 D5F3 抗体にて免疫染色を行った 6 検体は同様に陽性であった。また文献上も少数例ではあるが小細胞肺癌において IHC 陽性例では 2 抗体で同様に陽性であったと報告されている。
2. 本研究と同様に ALK IHC 陽性小細胞癌に対する ALK 阻害薬の効果を検討した報告はない。本研究では ALK IHC 陽性小細胞肺癌細胞株 SKLC2 を用いた Crizotinib の ED50 は  $1.1 \mu\text{M}$  であり、ALK 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌細胞株 H2228 細胞の  $141 \text{ nM}$  と大きく差があった。到達可能有効血中濃度を考えると、ALK 発現小細胞癌では発現はあるものの、ALK 阻害薬の効果は期待できないと考えられた。
3. これまでの報告でも少数ではあるが ALK IHC 陽性小細胞癌において検討され、融合遺伝子は検出されていない。本研究でも FISH、RT-PCR、比較定量 PCR を用いて、これまで知られている融合遺伝子の他、コピー数増加・遺伝子増幅、遺伝子変異といった発現メカニズムのどれも検出されなかった。比較定量 PCR では 3' 側, 5' 側のいずれの転写産物も観察されたことから、野生型 ALK の内因性発現と考えられ、2 例の非小細胞癌との混合型小細胞癌では、小細胞癌成分のみで ALK IHC 陽性となり、非小細胞癌成分では発現を認めなかった。

本研究は IHC を用いた ALK 融合遺伝子の存在診断について、組織型による違いを示し、ALK 阻害薬の治療対象選択において重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	近藤 千晶
試験担当者	主査	中村 孝男	副査 <sub>1</sub>	豊岡 伸哉
	副査 <sub>2</sub>	安藤 雄一	指導教員	橋本 直哉
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 免疫染色に用いた抗5A4抗体以外の抗体による評価について</li> <li>2. ALK免疫染色陽性小細胞癌に対するALK阻害薬の有効性について</li> <li>3. ALK免疫染色陽性小細胞癌におけるALK発現機序について</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、呼吸器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				