




審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1188 号	氏名	石橋 千直
審査担当者	主査	矢野 博久	
	副主査	鹿毛 政義	
	副主査	杉田 信雄	
主論文題目： Anaplastic lymphoma kinase protein expression, genetic abnormalities, and phosphorylation in soft tissue tumors: Phosphorylation is associated with recurrent metastasis			

審査結果の要旨 (意見)

Anaplastic lymphoma kinase (ALK)は、未分化大細胞型リンパ腫をはじめとするいくつかの悪性腫瘍で異常が報告されており、重要な治療標的分子である。今回、81症例の悪性軟部腫瘍におけるALK遺伝子の増幅、ALK蛋白の発現、ALK蛋白のリン酸化を免疫組織学的あるいはFISH法で検討し、遺伝子増幅(約68%)、蛋白発現(41%)、リン酸化(37%)の順に高頻度に異常を検出している。更に、これら3つの異常のうち、ALK蛋白のリン酸化が軟部腫瘍の無転移生存期間と有意に関連しており、特に、粘液型脂肪肉腫では単独で有意な関係を認めている。ALK蛋白のリン酸化が転移予測や治療の標的分子となる可能性を示した重要な研究であり、学位論文として極めて価値の高いものであると判断する。

論文要旨

Anaplastic lymphoma kinase (ALK)は、受容体型チロシンキナーゼであり、ALKの遺伝子と蛋白の異常は、様々な腫瘍の病因として重要な役割を担っており、また重要な治療標的として注目されている。我々は、軟部腫瘍81症例においてALK蛋白の発現とALK蛋白リン酸化を免疫組織化学的に、またALK遺伝子の転座及び増幅をfluorescence in situ hybridization (FISH)法を用いて検索した。そしてそれぞれの関連及び臨床経過(転移および死亡)との関係を統計学的に評価した。ALK蛋白発現、遺伝子増幅と蛋白リン酸化は33/81(40.7%)、55/81(67.9%)と30/81(37.0%)の症例でみられた。統計学的に蛋白発現率とリン酸化率に関連がみられていたが、蛋白発現率と遺伝子増幅発現率とは関連がみられなかった。臨床経過に関する検討ではリン酸化がみられた症例において転移が多くみられ($p = 0.0215$)、特に粘液型脂肪肉腫に多く見られた($p = 0.0019$)。ALK蛋白発現とリン酸化は、軟部腫瘍において腫瘍生物学的に重要な役割を担っている可能性があり、治療においても潜在的な標的となるかもしれないと考えられる。今後ALKの発癌への関連と治療薬の効果に対し更なる研究が必要である。