

ALK 融合遺伝子陽性腫瘍の病理学的スペクトラム ALK fusions in Lymphoma, Sarcoma and Carcinoma

財団法人癌研究会癌研究所病理部

竹内賢吾

Division of Pathology, Cancer Institute,
Japanese Foundation for Cancer Research
Kengo TAKEUCHI, MD., PhD.

ALK 融合遺伝子

ALK は NPM との融合遺伝子として 1994 年に anaplastic large cell lymphoma (ALCL) において同定された受容体型チロシンキナーゼである。その後、ALCL (*NPM*, *TPM3*, *TPM4*, *AT1C*, *TFG*, *CLTC*, *MSN*, *MYH9*, *ALO17* と融合), inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) (*TPM3*, *TPM4*, *CLTC*, *CARS*, *RANBP2*, *AT1C*, *SEC31L1* と融合), ALK-positive large B-cell lymphoma (ALK+LBCL) (*NPM*, *CLTC* と融合), ALK-positive histiocytosis (*TPM3* と融合) の各腫瘍で ALK 融合遺伝子が報告されている。癌種では 2007 年、肺癌において *EML4-ALK* が報告された。

組織学的診断法の開発とそれを用いた新規融合遺伝子の同定

EML4-ALK の検出法としては RT-PCR, ALK に対する免疫組織染色 (IHC), FISH などがあるが、*EML4-ALK* の特殊性によりそれぞれに困難が伴う。*EML4-ALK* の融合点は多彩であり RT-PCR のプライマー設定に工夫が必要である。演者は理論的に起こりうるすべての *EML4-ALK* 融合 variant が同定できる multiplex RT-PCR システムを開発した。このシステムによりそれまで知られていた融合 variant はもとより、未知の融合 variant も同定した。IHC は簡便な検索法であるが、上記の ALK 陽性腫瘍と異なり、多くの研究者により *EML4-ALK* に対する ALK 免疫染色は困難であるとの報告がなされていた。演者は iAEP 法 (intercalated antibody-enhanced polymer) と名付けた高感度免疫染色法を開発し、この問題を解決した。さらに、iAEP 法をベースとした検索により肺癌において *KIF5B-ALK*, を新規同定した。また、同様の組織学的解析をベースとした手法により、IMT, ALK+LBCL においても新規融合遺伝子を同定した。

病理組織学と遺伝子異常

病理組織学は 100% ではない。それはがんにおける属性の一つに過ぎず、それぞれのがんにおいてその占める意味合いは異なる。また、常に主観と客観の狭隘にたゆたう本能的に「不確かな」属性ともされる。しかしながら、熟練の技術により認識しうるこの古典的属性は、最新の手法により同定されるがんの本質的属性である遺伝子異常と、ときに密接に関連している。病理組織学的に規定されたある病型の大部分に共通の遺伝子異常が発見され、その知見がその病型を規定する所見として病理組織の読み方にフィードバックされた結果、関連はより強固なものとなる。こうしたことは、リンパ腫、肉腫の分類の歴史を鑑みれば明らかである。癌腫においても歴史は繰り返されるはずである。また、上記の組織学的解析をベースとした手法による新規融合遺伝子の同定の実例は、この関連の存在・有用性を解さない者に対する強力なメッセージとなり得る。今回、ALK 融合遺伝子陽性腫瘍の病理学的スペクトラムの紹介を通じて、がんの病理診断と研究の双方に有用なヒントを提示したい。