

# 肺がんにおける融合型がん遺伝子の発見

自治医科大学 ゲノム機能研究部 教授  
 東京大学 大学院医学系研究科ゲノム医学講座 特任教授  
**間野博行**



## 研究の背景

世界中で毎年760万人もの命が「がん」によって失われていますが、中でも肺がんによる死亡者数は140万人近くにおよび、がん死の最大の原因となっています。肺がんは早期発見が困難だけでなく有効な治療薬が極めて少なく、肺がん患者の予後を大きく改善するためには「肺がんの原因遺伝子を明らかにし、その遺伝子産物を標的とした新しい治療法を開発する」ことが最も重要であると考えられています。

## 研究の成果

私達は、肺がんの臨床サンプルから直接発がん原因遺伝子を探索する技術を開発し、これを用いて2007年に肺がんにおける新しい原因遺伝子EML4-ALKを発見することに成功しました(図1)。正常のEML4遺伝子とALK遺伝子はどちらもヒト2番染色体の短腕内に存在しますが、両遺伝子を挟む領域が染色体転座(染色体の一部が断裂し、別の染色体の部位と再結合すること)を起こすことによって二つの遺伝子が融合した異常遺伝子が産生されていたのです。ALKはタンパク質のチロシン残基をリン酸化する酵素「チロシンキナーゼ」を産生しますが、EML4と融合することでその酵素活性が異常に亢進し、がん化能を獲得することがわかったのです。さらにEML4-ALK陽性肺がんに対してALK阻害剤(ALK酵素活性を特異的に抑える薬剤)が著効することが確認され、米国では既に実際の治療薬として承認・販売されているものもあります。

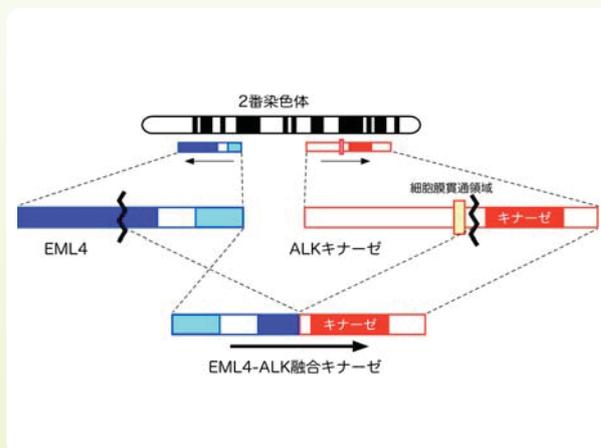


図1 肺がんにおけるEML4-ALKキナーゼの産生

公益財団法人がん研究会の竹内賢吾博士と我々は、新たな融合型チロシンキナーゼを肺がんで同定する目的で、FISH法という技術を用いて異常チロシンキナーゼ遺伝子の探索を行いました。約1500例の肺がん検体を解析した結果、RETと言うチロシンキナーゼが、染色体転座の結果KIF5BあるいはCCDC6と融合していることを14例で発見しました(図2)。さらに別の13例の肺がんにおいてはROS1チロシンキナーゼがCD74等と融合していることも明らかにしました。EML4-ALKの場合と同様に、これらRET融合キナーゼ及びROS1融合キナーゼも全て強いがん化能を有していることが確認されました。

## 今後の展望

EML4-ALK陽性肺がんに対するALK阻害剤が極めて有効な分子標的治療薬であることを考えると、RET融合陽性肺がんあるいはROS1融合陽性肺がんに対して、それぞれRET阻害剤あるいはROS1阻害剤が全く新しい、しかも極めて有効な治療薬になると期待されます。私達はこのような研究をさらに展開し、現在は有効な治療薬がない他のがん種においても直接治療に結びつく標的分子の探索を進めたいと思っています。

## 関連する科研費

平成17-21年度 特定領域研究「ゲノム情報を利用した造血器悪性腫瘍の新規治療戦略」

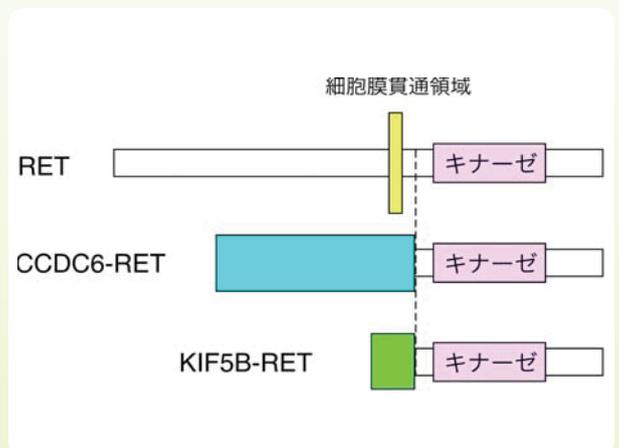


図2 RET融合型キナーゼの発見