Broken genes in solid tumours

肺がんの原因となる融合遺伝子

Matthew Meyerson

2つの遺伝子の一部が融合して雑種遺伝子を形成するような変異は、血液関連のがんで多くみられる。こうした融合遺伝子の1つが、最も広くみられる種類の肺がんにかかわっていることが、新しい知見から明らかになった。

Nature vol.448 (545-546) / 2 August 2007

肺がんは、世界中のがんによる死亡者数の第一位を占めており¹、肺がんによる年間の死亡者数は100万人を超える。非小細胞肺がん (NSCLC) は、肺がんの全症例のおよそ80%を占める。Nature 2007年8月2日号で曾田たち²は、ヒトのNSCLCに関係する遺伝子を発見して報告している。彼らは、第2染色体短腕 (2p) 上にある遺伝子の再配列による変異が、ALK チロシンキナーゼをコードする遺伝子 ALK の発現を活性化させることを見つけた。チロシンキナーゼは、ほかのタンパク質のチロシン・アミノ酸残基にリン酸基を付加することで、そのタンパク質の活性を調節する「分子スイッチ」である。これらの酵素は多くのがんに関係があるとみられており、そのため、染色体再配列をもつがん患者に対する治療法として、ALK キナーゼの活性の阻害が威力を発揮するのではないかと考えられる。

実際、活性化したがん遺伝子 (がん関連遺伝子) のタンパク質産物を阻害することは、がん治療における有効な戦略の1つとなっており³、研究初期には、酵素によるチロシンキナーゼの阻害による成功例が多い。例えば、ABL チロシンキナーゼを活性化する染色体再配列によって引き起こされる慢性骨髄性白血病⁴では、チロシンキナーゼ阻害剤であるイマチニブ (グリベック) により患者の生存期間を延長することができる⁵。

しかし、どんな種類のがんであっても、がんの成長と生存を支える複数のがん遺伝子のうち一部のものし

か特定されていないため、遺伝子を標的とする治療戦略の応用には限りがあった。そのうえ、遺伝子機能を破壊する治療戦略が、既知のがん遺伝子だからといって必ずしも使えるとは限らない。したがって、曾田たちが今回、ありふれたがんの原因となる新しいがん遺伝子を発見し、しかも、このがん遺伝子の産物の分子構造から酵素による阻害を受けやすいことも見つけたのは、画期的な成果である。

曾田たち²は、喫煙歴をもつ NSCLC 患者1名から肺の組織標本を採取し、全メッセンジャー RNA プールを抽出して、mRNA 転写産物に相補的な DNA 配列のライブラリーを作成し、増幅した。次に、従来の形質転換アッセイを使って、この相補的な DNA 配列のがん遺伝子活性を解析した。マウスの3T3 繊維芽細胞を形質転換させる可能性のある遺伝子、つまり、その遺伝子の発現によって3T3 繊維芽細胞が腫瘍細胞に特有の性質をもつようになる遺伝子を探したのである。それまで、いくつかの研究グループが同じようなスクリーニング法を試みていたが、今回ほどめざましい結果を得たグループはほとんどなかった。そのため、この方法の成功は技術上の偉業といえるものだった。

曾田たちは、3T3 細胞を形質転換させる塩基配列として、1つの融合 mRNA 転写産物に由来する相補的な DNA 配列を特定した。この塩基配列の最初の部分は、EML4 遺伝子の一部からなっており、それに続く部分は ALK 遺伝子の一部からなっていた。もともと ALK

遺伝子は、血液由来のがんの一種である未分化大細胞リンパ腫に関与する遺伝子として見つかったものである⁶。したがって、肺がんでこの遺伝子の活性化が見つかったことは驚きである²。

大部分の NSCLC、とりわけ組織標本検査で最もよくみられる肺腺がんは、EGFR や ErbB2 などの受容体チロシンキナーゼやそれらの下流の Ras や Raf が遺伝子が介在する分子シグナル伝達経路の活性化を必要とする⁷。そのため、活性化された ALK は EGFR/ ErbB2 と同じく、Ras-Raf シグナル伝達経路のスイッチを構成的にオンにする可能性があると考えてよさそうである (図 1)。

曾田たちは次に、日本人の NSCLC 患者で *EML4-ALK* 融合遺伝子の保有率を調べたところ、調査した 75 名の患者のうち 5 名が保有していた。ほかの患者集団における *ALK* 再配列の保有率はまだ不明だが、重要な問題である。というのは、同じく NSCLC につながる 2 つのほかの変異 (*EGFR* と *K-RAS* にある) の保有率は、民族間で差があるからだ。東アジアの NSCLC 患者のうち、およそ 40% が *EGFR* 変異を保有しており、10% が *K-RAS* 変異を保有している。ところが、欧州や北米では、*EGFR* 変異を保有しているのは NSCLC 患者のおよそ 10% にすぎず、患者の約 25% では *K-RAS* がん遺伝子に変異している。曾田たちが調べた小規模な症例群では、*ALK* の変異をもつ集団と *K-RAS* や *EGFR* の変異をもつ集団はまったく重ならなかった。

これまでのところ、肺がんに関連する有効な標的治療薬としては、チロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブ (イレッサ) やエルロチニブ (タルセバ) しかない。これらは多くの国で認可されており、*EGFR* 変異をもつ NSCLC 患者の治療用には最も有効だとみられている⁸⁻¹⁰。曾田たちは、*ALK* の阻害が生理学的に実現可能なことを示す証拠を提示し、*EML4-ALK* 融合遺伝子で形質転換したマウス BA/F3 細胞を、*ALK* 阻害剤で特異的に殺傷できることを示した。もし *EML4-ALK* 融合が喫煙歴のある NSCLC 患者において高頻度で見つかれば、こうした阻害剤の臨床使用の可能性に対して特に関心が集まることだろう。ゲフィチニブやエルロチニブが最も有効な対象は、ほぼ確実に *EGFR* 変異による腫瘍をもつ喫煙歴のない NSCLC 患者だからである。

最近まで、染色体再配列は主に血液関連のがんと関連づけられており、固形腫瘍との関連はほとんど考えられていなかった。しかし、前立腺がんでは *TMPRSS2-ERG* 融合遺伝子や *TMPRSS2-ETV1* 融合遺伝子が発見され^{11,12}、今回さらに *EML4-ALK* 融合遺伝子の肺がんへの関与が示唆された。これらのことより、

図 1 *EML4-ALK* 融合タンパク質と肺がん。*EGFR* と *ErbB2* という 2 種類のチロシンキナーゼの変異は、これらの受容体の下流にあるシグナル伝達分子 (*Ras* と *Raf*) の変異とともに、非小細胞肺がん (NSCLC) に関連することが既にわかっている。これらの変異タンパク質は、がん細胞の増殖を促進したり、がん細胞のプログラム細胞死を妨げたりすると考えられている。曾田たち²は、NSCLC の一部の症例では染色体再配列によって、*EML4-ALK* 融合タンパク質を作り出す融合遺伝子が生じていることを見いだした。この融合タンパク質も活性型チロシンキナーゼとして機能するので、*EGFR* 介在型のシグナル伝達経路を促進させる可能性がある。エルロチニブやゲフィチニブといったチロシンキナーゼ阻害剤は、NSCLC の有効な治療薬であることから、*EML4-ALK* の阻害剤もこのがんの治療薬として同じく有望だと考えられる。

染色体再配列で生じる活性型の融合遺伝子はおそらく、固形腫瘍において一般的かつ重要なものだと考えられる。こうした遺伝子融合をゲノム規模で系統的に見つけ出す方法や、それらの遺伝子融合情報を利用して診断する方法を開発することで、固形腫瘍の発生機構の解明に向けて一歩前進することができよう。 ■

Matthew Meyerson、ダナ・ファーマーがん研究所 (米)

1. Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J. & Pisani P. *CA Cancer J. Clin.* **55**, 74-108 (2005).
2. Soda, M. et al. *Nature* **448**, 561-566 (2007).
3. Sawyers, C. *Nature* **432**, 294-297 (2004).
4. de Klein, A. et al. *Nature* **300**, 765-767 (1982).
5. Druker, B. J. et al. *N. Engl. J. Med.* **344**, 1031-1037 (2001).
6. Morris, S. W. et al. *Science* **263**, 1281-1284 (1994).
7. Sharma, S. V., Bell, D. W., Settleman, J. & Haber D. A. *Nature Rev. Cancer* **7**, 169-181 (2007).
8. Lynch, T. J. et al. *N. Engl. J. Med.* **350**, 2129-2139 (2004).
9. Paez, J. G. et al. *Science* **304**, 1497-1500 (2004).
10. Pao, W. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **101**, 13306-13311 (2004).
11. Tomlins, S. A. et al. *Science* **310**, 644-648 (2005).
12. Tomlins, S. A. et al. *Nature* **448**, 595-599 (2007).