

## 肺がんの新しい原因遺伝子を発見

分子病態治療研究センター ゲノム機能研究部教授 間野 博行

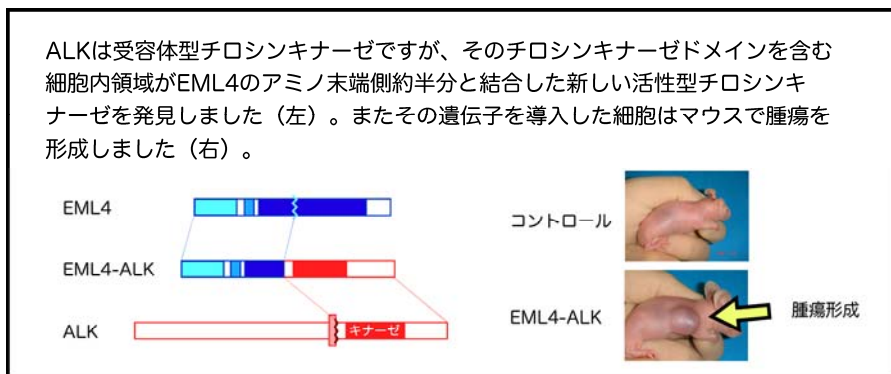
### 1 がん死の最大の原因 — 肺がん

肺がんは先進国におけるがん死因の第一位を占めるに至っており、抗がん剤による化学療法ではほとんど延命が期待できないのが現状です。最近、チロシンキナーゼ活性を有する上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子の活性型変異が一部の肺がん症例で発見され、この変異を有する肺がんに対してEGFRのキナーゼ活性阻害剤であるゲフィチニブ (gefitinib) の有効性が示されました。ただしこのEGFR遺伝子変異は非喫煙者の肺がん症例に好発しており、肺がん症例の多くを占める「喫煙による肺がん」が、具体的などのような遺伝子異常を有しているのかは不明なままでした。肺がんの治療成績を向上させるためにも肺がんの発症原因に基づく全く新しい治療法が求められています。



### 2 肺がん原因遺伝子の発見

自治医科大学ゲノム機能研究部と呼吸器内科学講座との共同研究チームは、喫煙歴を持つ肺腺がん患者由来の外科切除標本から mRNA を抽出し、新しく開発した「レトロウイルス cDNA スクリーニング法」を用いてがん化能を示す遺伝子を探索しました。この結果、EML4 と呼ばれる遺伝子の半分と ALK 遺伝子の半分が融合した新しい EML4-ALK 遺伝子によってがん化が起こることを突き止めました (図)。ここで、ALK は EGFR と同様にチロシンキナーゼを作る遺伝子の一種ですが、そのキナーゼ活性を司る領域が EML4 と融合することで、強いがん化能を有する活性型チロシンキナーゼになっていました。正常細胞において EML4 遺伝子と ALK 遺伝子はどちらも 2 番染色体短腕上の極めて近いところに互いに反対向きに存在していますが、肺腺がん患者のゲノム DNA を調べたところ、2 番染色体短腕中に小さな逆位が存在することが確認されました。また、他の肺がん症例で同様な EML4-ALK 遺伝子が存在するか否かを PCR で調べたところ、75 例中 5 例 (6.7%) で EML4-ALK 遺伝子が確認されました。EML4 と ALK 遺伝子は本来反対向きで存在しているため、両遺伝子上に置いたプライマーによる PCR では全くバンドが増幅されません。このことより、EML4-ALK を標的として PCR を利用した肺がんの高精度・高感度診断が可能ではないかと考えられました。実際、喀痰 1 mL 中わずかに 10 個の EML4-ALK 陽性細胞が存在する状態でも検出可能なことが分かりました。さらに EML4-ALK 陽性肺がんに対して、ALK 阻害剤が有効な治療法となることが期待されます。成長因子依存性に増殖する細胞株に EML4-ALK がん遺伝子を導入したところ、その細胞は成長因子がない状態でも増殖可能になりましたが、これに ALK キナーゼ阻害剤を添加したところ速やかにがん細胞の細胞死が誘導されました。今回の発見は Nature 誌 2007 年 8 月 2 日号 (Nature 448: 561-566, 2007) に発表され、また 7 月 13 日の Nature 誌オンライン版発表に合わせて NHK ニュース、下野新聞、朝日新聞、読売新聞、日本経済新聞等で広く報道されました。



いところに互いに反対向きに存在していますが、肺腺がん患者のゲノム DNA を調べたところ、2 番染色体短腕中に小さな逆位が存在することが確認されました。また、他の肺がん症例で同様な EML4-ALK 遺伝子が存在するか否かを PCR で調べたところ、75 例中 5 例 (6.7%) で EML4-ALK 遺伝子が確認されました。EML4 と ALK 遺伝子は本来反対向きで存在しているため、両遺伝子上に置いたプライマーによる PCR では全くバンドが増幅されません。このことより、EML4-ALK を標的として PCR を利用した肺がんの高精度・高感度診断が可能ではないかと考えられました。実際、喀痰 1 mL 中わずかに 10 個の EML4-ALK 陽性細胞が存在する状態でも検出可能なことが分かりました。さらに EML4-ALK 陽性肺がんに対して、ALK 阻害剤が有効な治療法となることが期待されます。成長因子依存性に増殖する細胞株に EML4-ALK がん遺伝子を導入したところ、その細胞は成長因子がない状態でも増殖可能になりましたが、これに ALK キナーゼ阻害剤を添加したところ速やかにがん細胞の細胞死が誘導されました。今回の発見は Nature 誌 2007 年 8 月 2 日号 (Nature 448: 561-566, 2007) に発表され、また 7 月 13 日の Nature 誌オンライン版発表に合わせて NHK ニュース、下野新聞、朝日新聞、読売新聞、日本経済新聞等で広く報道されました。

### 3 今後の発展

本発見を元に肺がんの診断・治療に大きな変化が訪れると予想されます。診断面では喀痰や肺胞洗浄液、肺生検、胸水などを試料とする RT-PCR による EML4-ALK の検出が肺がんの診断法として利用でき、これまでの病理細胞診よりはるかに高感度に肺がんの早期診断が可能になると予想されます。また治療面では、ALK のキナーゼ活性に対する阻害剤が肺がんの全く新しい治療法になると期待されます。

## 自治医科大学医学部卒業生の学位取得状況把握のためのアンケート結果 その6

12～13期生のご意見を自由意見記載欄より抜粋しました。

◆大学院生には経済的デメリット・義務年限などの問題があり、それでも大学院生になっている人もいます。オープン・ラボは大学院と全く同じというわけにはいかないと思うが、学位を出すのに適切であるかを厳密に審査することが、オープン・ラボにも大学院生にも大切だ。◆臨床に従事しながら、現場で研究活動が継続でき、かつ、学位取得までできることこそ、自治医大の本来の研究のあり方と思う。◆京都大のMRCの様な地域の現場で臨床に即したテーマでの研究のデザイン・手法・結果の解析法などを短期間で研修できるシステムが自治医大に開設されるとよい。義務年限内に、基礎系、特に実験を手法とした研究は時間的に困難と思う。今後は、大学で基礎研究より臨床研究を望む医師が増えるのではないかな。◆システムが確立すれば、自治医大卒業生にとっては、非常に興味ある制度と思う。現在、専門分野を中心に活動しているため、その分野で興味のある方であれば協力できる。◆今回の自治医大の社会人枠の大学院はシステムチックで、長期展望のあり、卒業生にとっては、大変心強いシステムだ。◆研究テーマの設定、研究方法などについての知識・技術がないため、大学院においてそれらを指導され、学ぶことができればやってみたい。◆義務内で研究を母校で希望したが、アプローチの方法が分からず、義務後に地元医大で研究した。今後、義務内に地域派遣の時も研究できる体制となれば、さらに魅力ある母校となる。◆学位は必ずしも必要でないかもしれないが、他大学と同様、研究も可能となれば、地元の高校生や子弟にも自信を持って母校への入学を進めることができる。◆文献を読んだり、論文をまとめたりする作業は、医師としての人生の中で貴重な体験であり、ぜひ、自治医大の卒業生たちにも積極的に取って行って欲しい。また、出身母校の自治医大にも地域に出ていった医師たちの学位取得に関してのサポートをぜひお願いしたい。◆義務年限をこなしながら、認定医と学位を取ることができた。大変な努力を必要としたが、恩師にも恵まれ、また、応援してくれる同僚にも恵まれ、達成できたことは、私にとって財産になりました。後輩たちには、大いに「ガッツ」を持つことと、目標に向かって努力する姿勢を見せてほしいと心から願っています。

◆大学から遠い診療所で、しかも研究時間がしっかり確保されない中で研究を続けることは、たとえ優秀な指導者に恵まれたとしても大変な苦労がある。そのために費やす労力は並大抵ではない。そんな時に励みになるのは、勉強をするのには不利な環境を理解して、励ましてくださる指導者だと思う。自治医大の研究指導者あるいは講座の責任者は、自分の講座に田舎の診療所等に勤務する研究生がいれば、まずは指導者自身がその研究生はそのような環境で勉強を続けようとしているのか、そして、それにはどのような苦労や制約があるのか、その研究生の勤務しているところまで一度は見学に来て、指導者自身が知る必要があるのではないかな？困難な状況下で粉骨砕身努力している研究生の環境を理解することから始める必要があるように思う。◆年とともに勉強への意欲が出てくるが、何かまとめてみたいと思っても、その技法を知らないため、手を出しにくい。年はとっていますが、大学院で学べれば非常にうれしい。◆学位を取得したい気持ちはあるが、結局のところは自分の志の強さということになると思う。◆自治医科大学に通学することはかなり困難が予想されるが、インターネットを利用しながら、卒後も大学との関わりを保つことができれば、日々の仕事をしながら臨床に根ざした研究も可能になるかも知れない。卒後、大学との関わりが無くなってしまい、残念に思うと共に、大学で行われている研究についても情報をいただきたい。◆臨床・基礎を問わず研究するチャンスがあればしたほうがよいし、それが学位に結びつければ素晴らしいことだ。研究デザインが成否を分けると思うので、やはり良い指導者に恵まれることが重要だ。◆地域医療の学問体系構築のために臨床研究が必要と考える。このような動きが自治医科大学内であるということは大変素晴らしいことで、ぜひ何かの形で参加できればと思う。◆自治医大でこそ可能な素晴らしいプロジェクトと思います。地域医療学が学問的に体系化されることを祈っています。◆大学で研修(専門医を中心とした)が受けられるようなシステムを作って欲しい。◆学位を軽視し、認定医・専門医を重視する傾向を残念に思う。このことが、大学の医局離れ、地方大学の崩壊ひいては地域医療の崩壊へと発展しつつある現状がある。◆地域医療に関する研究の全国規模の計画などあれば知りたい、同窓会誌やホームページで公示して欲しい。◆インターネットによって、医学の情報のみならず、本学や卒業生との情報・意見交換ができればと思います。◆クリアしなければならない条件は多くあるが、「母校での学位取得」という目標を掲げ、40歳前半を過ごしたいと思う。◆医師人生の中で一定期間でも科学的な考察や研修を行うことは、その人にとってメリットがある。しかし学内の研究となると従来の医局のしがらみ(人事、研究費、バイトなど)が関係し困惑することも多かった。その障害を改善し、なおかつ地域でも研究できるシステムがあれば、非常にありがたい。

自治医科大学大学院医学研究科

### 地域医療オープン・ラボ運営委員会

事務局 大学事務部学事課 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1  
TEL 0285-58-7044 / FAX 0285-44-3625 / e-mail openlabo@jichi.ac.jp  
<http://www.jichi.ac.jp/graduate/index.htm>