

肺癌治療における新規分子標的—融合遺伝子 EML4-ALK の発見

文責 呼吸器外科 宮原 亮

近年、白血病・リンパ腫及びさまざまな癌腫に於いて、腫瘍の増殖・転移の鍵となる分子を標的とした分子標的治療の研究は目覚ましい進歩を遂げている。肺癌という単一臓器の癌に関しても上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor) 遺伝子の活性型変異が生じていることが報告された。しかも異常を有する症例では高率に EGFR チロシンキナーゼを阻害する薬剤 (gefitinib, erlotinib といった EGFR-TKI) が有効であることがわかり、肺癌においても癌細胞の多様性により個々の症例に対応した治療を選択できるテーラーメイド治療の幕開けとなった。

今回のトピックスではまさに肺癌のテーラーメイド治療に新領域を切り開く第一歩となる発見を紹介する。従来肺癌をはじめとする固形腫瘍はゲノム不安定性を背景に癌抑制遺伝子の機能喪失が多段階発癌過程の初期段階に重要とされており、EGFR遺伝子の活性型変異もその一つである。一方造血器腫瘍に置いては、染色体転座による切断点遺伝子の脱制御がその病因に重要である場合が多く、これまでに転座切断点からは200種類以上の融合遺伝子が報告されている。特に慢性骨髄性白血病においては、ABLチロシンキナーゼ遺伝子とBCR遺伝子が融合した結果活性型チロシンキナーゼが産生される事が知られており、発病の中心的役割を果たしている。染色体転座による切断点遺伝子の脱制御は固形癌では検索が困難で肺癌ではその報告は無かった。

しかしながら、自治医科大学ゲノム機能研究部の間野博行博士等は、独自の方法により肺癌でその存在を証明されたのである。博士等は、肺癌の臨床検体から、cDNA発現レトロウィルスライブラリーを作製し、繊維芽細胞NIH-3T3を用いたフォーカスフォーメーションアッセイを行なった。この方法は、癌細胞で発現しているmRNAを繊維芽細胞で強制的に発現させて、「形質転換を誘導する癌遺伝子」を単離しようという試みであった。実際、62歳喫煙者に生じた肺腺癌検体から構築したcDNAライブラリーを検索したところ、あるcDNAの3'側と5'側は違う遺伝子由来であった。5'側は微小管会合蛋白の1種であるEML4(etinoderm microtubule-associated protein-like 4)のアミノ末端側約半分をコードし、3'側は受容体チロシンキナーゼALK(anaplastic lymphoma kinase)の細胞内チロシンキナーゼドメインをコードしていた。すなわち、この融合遺伝子が「形質転換を誘導する癌遺伝子」の可能性を有することとなる。それでは、この融合遺伝子の形成は肺癌において非常に稀なイベントなのであろうか。間野博士等の検討では、75例の肺癌症例でEML4-ALKcDNAをRT-PCRでスクリーニングしたところ5例(6.7%)で陽性であった。京都大学呼吸器外科においても追試を行ったが、313症例中5例(1.6%)で陽性であり、いくらかの割合でこの融合遺伝子を有する症例が存在することが確実である。

さて、慢性骨髄性白血病におけるBCR-ABL融合遺伝子をターゲットとしてABLチロシン

キナーゼを阻害する低分子化合物STI571 (商品名Gleevec) は、いまや慢性骨髄性白血病の第一選択剤となっている。それではALKチロシンキナーゼはEML4-ALK融合遺伝子を有する肺癌に有効なのであろうか。すでに、ALKに関しては、悪性リンパ腫の一部でNPM遺伝子と融合して活性型チロシンキナーゼNPM-ALKを産生することが知られている。そこでEML4-ALKも同様に癌化能を有する活性型チロシンキナーゼであるかどうかをフォーカスフォーメーションアッセイで検討された。その結果全長のEML4或いはALKでなくEML4-ALK融合キナーゼを発現した場合にのみ形質転換が見られALKの恒常的活性が観察された。また、EML4-ALK融合キナーゼを肺胞上皮特異的に発現するトランスジェニックマウスでは、生後数週間で両側肺に数百の腺癌を発生し、さらにこのマウスに選択性の高いALK特異的阻害剤2,4-pyrimidinediamineを経口投与すると多くの個体で癌腫の消失が観察された。

以上のことより、全肺癌症例の数パーセントを占めると考えられるEML4-ALK陽性肺癌症例に対しては、ALKキナーゼ阻害剤が特効薬となる可能性が高いと考えられた。実際すでに韓国や米国では製剤化され実地臨床での使用経験で著効を示したとされる報告がなされている。米国では、ファイザー製薬が主導してフェーズIII試験が行なわれる予定である。過去に1回のシスプラチンを含むレジメンによる治療がなされた後再燃を見た進行非小細胞肺癌症例で、ALK融合遺伝子陽性の症例に対し、セカンドライン治療薬としてPF-02341066(c-met/hepatocyte growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor) 250mg 経口投与と、Pemetrexed 500mg/m² iv投与を3週毎に行なうか、或いはDocetaxel 75mg/m² iv投与を3週毎に行なう治療を比較し、PF-02341066のPFSの優位性を証明する試験である。おそらく有効性が示され、テーラーメイド治療の代表的事例の一つとなることが確実であろうと考えられる。