

肺癌化学療法における最近の話題 ～KIF5B-RET 融合遺伝子について～

(文責:呼吸器内科 小笹裕晃)

RET (REarranged during Transfection) 遺伝子は、1985年に高橋らにより癌原遺伝子として発見されました。¹⁾RET 受容体型チロシンキナーゼをコードし、1990年代になり、RET 遺伝子が一部の甲状腺癌の原因遺伝子であることがわかりました。

2012年3月、Nature Medicineに日本と米国の3つの研究チームから、またGenome Researchに韓国の研究チームから、肺癌の新しい原因遺伝子としてKIF5B-RET 融合遺伝子の発見が報告されました。²⁾⁻⁵⁾ KIF5B-RET 融合遺伝子は、10番染色体の短腕と長腕にそれぞれ存在するKIF5B とRET の両遺伝子が染色体逆位に伴って融合したもので、現在、KIF5B ならびにRET のゲノム上での切断点・融合点の違いにより、7つの融合バリエーションが報告されています。さらに、KIF5B-RET 融合遺伝子を導入した細胞をマウスの皮下に接種すると明瞭な皮下腫瘍を形成することが報告されており、RET 融合キナーゼが強いがん化能を有することが確認されています。RET チロシンキナーゼ活性の阻害効果を持つバンデタニブを使用したin vitro の実験では、濃度依存性に速やかな細胞死を認めることも報告されており、EGFR遺伝子変異陽性肺癌に対するゲフィチニブやエルロチニブ、ALK融合遺伝子陽性肺癌に対するクリゾチニブに続く、分子標的治療として期待が高まっています。

しかし、RET融合遺伝子陽性肺癌は全体の1～2%しか認められず、その臨床的、分子生物学的特徴は未だ不明なことが多いのが現状です。そこで、国立がんセンター東病院の後藤功一先生が中心となり、RET融合遺伝子陽性肺癌に対する全国規模のスクリーニングを目的として、遺伝子診断ネットワーク「LC-SCRUM-Japan (Lung Cancer Genomic Screening Project for Individualized Medicine in Japan)」が立ち上がりました。LC-SCRUM-Japanには現時点で国内の50施設以上が参加する予定で、京都大学病院呼吸器内科も参加させて頂く予定をしております。さらに、RET融合遺伝子陽性肺癌と診断された場合にはRET 阻害薬のバンデタニブを用いたRET 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌に対する医師主導治験である「LURET試験 (Vandetanib for Lung Cancer with RET Rearrangement Study)」に参加することが可能となります。

LC-SCRUM Japan/LURET試験は、遺伝子異常を有する希少がんに対する新薬開発モデルとして、大きな期待が寄せられています。⁶⁾

1) Takahashi M, et al: Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. Cell 42(2): 581-588, 1985. 5-376, 1994.

2) Kohno T, et al: KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. Nat Med 18(3): 375-377, 2012.

3) Takeuchi K, et al: RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. Nat Med 18(3): 378-381, 2012.

- 4) Lipson D, et al: Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lungcancer biopsies. Nat Med 18(3): 382–384, 2012.
- 5) Ju YS, et al: A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing. Genome Res 22(3): 436–445, 2012.
- 6) 独立行政法人国立がん研究センター プレスリリース「RET融合遺伝子陽性の肺がんに対する全国規模のスクリーニングと新規分子標的治療薬の医師主導治験を開始」