

新 適 塾

「難病への挑戦」第6回

日 時：平成23年5月9日（月）18：00～20：00

場 所：千里ライフサイエンスセンタービル8階 （801・802号室）

肺がん原因遺伝子 EML4-ALK の発見と 分子標的治療の実現

コーディネーター：菊池 章 教授（大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学）

山下 俊英 教授（大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学）

1. 講 演（18：00～19：00） 8階 801・802号室

間野 博行 （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）

2. 懇親会（19：00～20：00） 6階 603・604号室

講師学歴／略歴：

昭和59年3月	東京大学医学部医学科	卒業
昭和61年6月	東京大学医学部第三内科	入局
平成元年 5月	米国 St. Jude 小児研究病院	留学
平成3年 8月	東京大学医学部第三内科	助手
平成5年 8月	自治医科大学分子生物学講座	講師
平成7年 6月	同 講座	助教授
平成13年6月	自治医科大学ゲノム機能研究部	教授
	現在に至る	
平成21年9月	東京大学大学院医学系研究科ゲノム医学講座	特任教授
	現在に至る	

受賞歴：

平成22年度	武田医学賞
平成22年度	上原賞
平成22年度	持田記念学術賞
平成21年度	高松宮妃癌研究基金 学術賞
平成21年度	東京テクノ・フォーラム21 ゴールドメダル賞
平成20年度	日本医師会 医学賞

次回 第7回の予定： 未定

詳細は 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

ホームページ <http://www.senri-life.or.jp/> 新適塾に掲載いたします。

肺がん原因遺伝子 EML4-ALK の発見と

分子標的治療の実現

間野 博行

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

肺がんは世界のがん死の最大の要因であり、現在も毎年約130万人が肺がんによって亡くなっている。我々は肺がんにおける全く新しい治療標的を発見するべく、微量の臨床検体からでも効率よく遺伝子産物の機能解析を可能にするレトロウィルスcDNA発現ライブラリー作成法を開発し、これを用いて3T3細胞のフォーカスフォーメーションアッセイを行う事で、62才の肺腺がん外科切除検体より新規肺がん原因遺伝子EML4-ALKを発見した (*Nature* 448:561)。EML4遺伝子とALK遺伝子は正常細胞においてヒト2番染色体短腕上に互いに反対向きに存在するが、両遺伝子を挟む領域が逆位を形成することによりEML4遺伝子の5'側がALK遺伝子の酵素活性領域をコードする部分と融合した遺伝子が形成されるのである。こうして産生されるEML4-ALK融合型チロシンキナーゼはEML4内の二量体化領域を利用して恒常的に二量体化され、キナーゼ活性が上昇して発がんを直接誘導する事も明らかになった。我々の発見は、上皮腫瘍においても染色体転座が重要な発がんメカニズムであることを直接証明するものであり、*Nature Medicine*誌が選ぶ2007年の最も重要な10の発見にも選ばれている。さらに我々が肺腺上皮特異的にEML4-ALKを発現するトランスジェニックマウスを作成したところ、これらマウスは生後速やかに両肺に数百個の肺腺がんを多発発症し、しかも同マウスにALK酵素活性阻害剤を投与すると肺がんは速やかに消失した (*PNAS* 105:19893)。すなわちEML4-ALKこそが同遺伝子陽性肺がんの主たる発がん原因であり、従ってそのタンパク産物の機能を抑制することが有効な分子標的療法となることが生体において証明されたのである。

EML4-ALKの*Nature*誌での発表は2007年であったが、翌2008年末には海外においてALK特異的阻害剤crizotinibによる第I/II相臨床試験が開始された。我が国のEML4-ALK陽性患者が海外での臨床試験に参加し劇的な治療効果を得たのを見て、我々は日本のEML4-ALK陽性肺がん患者を救うべく、ボランティアで同肺がんを発見するall Japanの診断ネットワーク「ALK肺がん研究会」を立ち上げ、その活動を行ってきた。またこの活動を通して経験した薬剤抵抗性となった肺がん症例から、crizotinib抵抗性の原因であるEML4-ALK内二次変異の発見にも成功した (*NEJM* 363:1734)。またcrizotinibの第I/II相臨床試験の成果は既に論文公開されており (*NEJM* 363:1693)、正確に診断されたEML4-ALK陽性患者の奏功率は9割に及び完全寛解も生じると言う驚くべき治療効果が明らかになった。我々の発見に基づくALK阻害剤がさらに普及することにより、世界中の何万人・何十万人もの肺がん患者の生命予後が大きく変わろうとしている。