

ALK 癒合遺伝子肺癌

信州大学医学部病態解析診断学講座

吉澤明彦

I はじめに

肺癌は罹患率、死亡率共に極めて高い悪性腫瘍の一つである。臨床的対処法の違いから、小細胞肺癌、非小細胞肺癌 (Non-small cell lung cancer; NSCLC) と分類されるが、その多くを占める NSCLC、特に腺癌の治療法に近年変革が起きている。その第1は2004年に発表された、上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor; EGFR) 遺伝子変異を持つ肺腺癌にその EGFR チロシンキナーゼ阻害薬である Gefitinib (イレッサ) が極めて有効であるという報告にはじまる¹⁾。以後本邦を含む世界的な大規模前向き研究が行われ、2010年には、その有用性が確定的となった。一方、近年のもう一つの変革が ALK 癒合遺伝子肺癌の発見とその特異的治療薬の開発である。

II ALK 癒合遺伝子肺癌の発見

2007年、自治医大の間野らのグループは、肺癌の一部に EML4-ALK 融合遺伝子を持つものがあることを報告した²⁾³⁾。同遺伝子はともにヒトの2番染色体の短腕内に存在する、細胞内骨格タンパク質をコードする echinoderm microtubule associated protein-like4 (EML4) 遺伝子と、受容体型チロシンキナーゼをコードする anaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子が、染色体転座により融合した特殊な遺伝子である (図1)。続いて同グループは、EML4-ALK 融合遺伝子を肺胞上皮で特異的に発現するトランスジェニックマウスを作製し、生後2週間で両肺に数百個の肺腺癌が形成されたことから、EML4-ALK 融合遺伝子に強力な癌化能があることが証明し、同癒合遺伝子が発癌の原因となっていることを証明した⁴⁾。

III ALK 癒合遺伝子肺癌の特徴

ALK 癒合遺伝子を持つ肺癌は基本的には腺癌に限られ、その約5%程度に認められるとされている。臨床的には若年発症例が多く、組織学的には図2に示すように粘液産生性細胞が充実性ないし篩状構造を呈して増殖する、いわゆる mucinous cribriform pattern とされる通常の肺腺癌では稀な組織構築を持つことが知られている。また、肺腺癌では極めて稀な印環細胞を所々に有することも報告されている。

IV ALK癒合遺伝子肺癌に対する特異的治療薬の開発

肺癌に限らず、癌に関与するバイオマーカーの研究、報告は極めて多いが、この癒合遺伝子の発見は次の点で注目を集める。一つは前述 EGFR 遺伝子変異あるいは KRAS 遺伝子変異とは排他的に認められる点である³⁾⁵⁾。これは、ALK 癒合遺伝子肺癌にて EGFR チロシンキナーゼ阻害薬が奏功しないことを示している。次に、本融合遺伝子が作るタンパクは、EML4内の coiled-coil ドメインを介して二量体化し、ALK が恒常的に活性化されることで癌化能を持つようになる点であり (図1)、間野らの報告以降、その阻害薬の開発、臨床治験が極めて早く進んだ点である⁵⁾。特異的阻害薬は Crizotinib (PF-02341066) と言われ、ALK 融合遺伝子を持つ NSCLC 症例に対し極めて有効であることが、2010年の New England Journal of

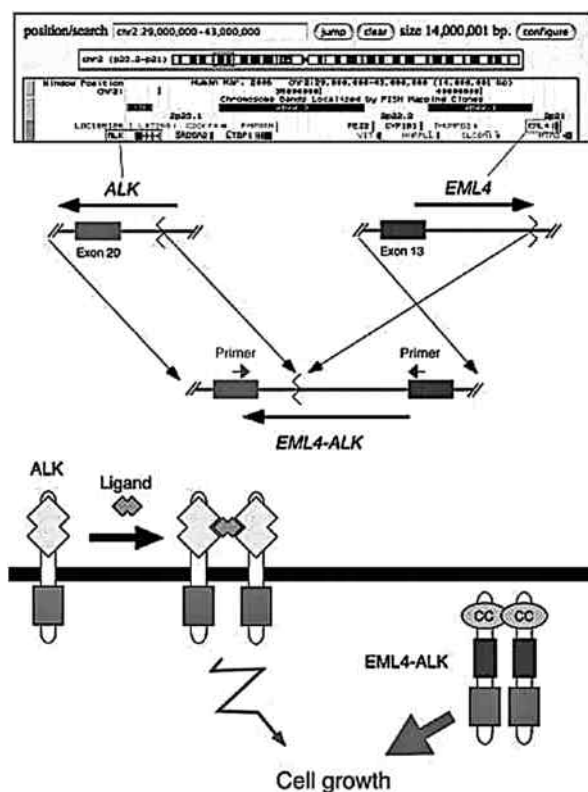


図1 EML4-ALK癒合遺伝子とその癌化機序 (文献3から)

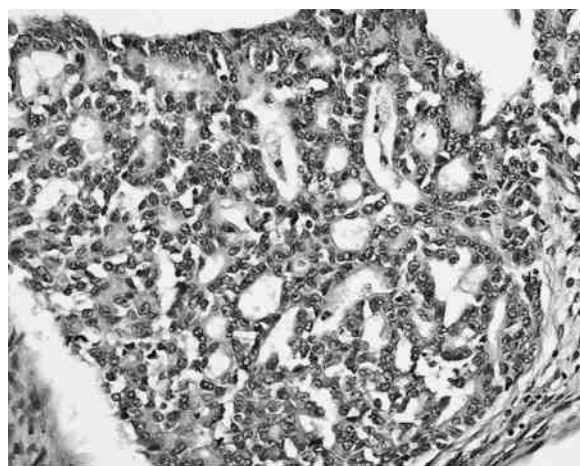


図2 ALK 癒合肺腺癌の組織像 (HE 染色)

Medicine 誌にて前向き試験の結果として報告され⁵⁾、2011年5月には日米同時に承認申請がなされている。これほどまでにKeyとなる遺伝子異常の発見から特異的治療薬の開発、一般利用まで進んでいる薬剤は例をみない。

V ALK 癒合遺伝子肺癌の検索法

EML4-ALK 融合遺伝子陽性の肺癌の判定は一般的に容易ではない。具体的な方法としては、① RT-PCR 法による同融合遺伝子cDNAの検出、② 抗ALK抗体を用いた免疫染色、③ FISH 法による EML4-ALK 癒合遺伝子の検出、がある。

①に関し、検索が容易でない理由としては、EML4 遺伝子と ALK 遺伝子の融合点にはさまざまな変異型があることが挙げられる。前述間野氏らは、この問題を解決すべく multiplex RT-PCR 法を開発した。ま

た、②は、EML4-ALK タンパクの発現量が少なく、一般的には検出が困難である。これに対して癌研の竹内らはALK抗体による高感度免疫法であるintercalating antibody-enhanced polymer (iAEP) methodを開発した。iAEP法とmultiplex RT-PCR法の診断結果はほぼ100%一致すると報告されている。③のFISH法は、比較的簡便ではあるがEML4遺伝子とALK遺伝子の距離が近すぎて融合の判定が難しい場合がある。いずれにしても②、③は、ホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いて検索が可能で、新たに材料を採取しなくとも検索できる利点は大きい。現在Crizotinibの使用を前提に各検査会社から検査法が提示されているが、検索法は高価であり、同腫瘍の頻度が肺腺癌全体の約5%であることも考え、①切除不能ないし再発症例、②組織学的に腺癌症例、かつ③EGFRあるいはKRAS変異のない症例、が検索の主体となりうると考える。病理医としては、前述した特異的組織構築がALK癒合遺伝子肺癌の検出の出発点とも考える。

VI おわりに

EML4-ALK 融合遺伝子陽性の肺癌について説明した。同癒合遺伝子陽性症例は、肺腺癌の頻度が肺癌全体の4-5割であり、かつその約5%程度であることを考えると、その特異的治療薬の恩恵にあずかる患者さんは決して多くはないかもしれない。しかし、他のチロシンキナーゼ阻害薬同様、治療法のなかった患者さんにとって大きな福音であることも間違いない。病理、検査に携わる人間としては、このような個別治療に係わる検査結果を迅速、正確に出せるよう努力をしなければならないと考えている。

文 献

- 1) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350: 2129-2139, 2004
- 2) Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M, Ohno S, Ishikawa Y, Aburatani H, Niki T, Sohara Y, Sugiyama Y, Mano H: Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 448: 561-566, 2007
- 3) Mano H: Non-solid oncogenes in solid tumors: EML4-ALK fusion genes in lung cancer. *Cancer Sci* 99: 2349-2355, 2008
- 4) Soda M, Takada S, Takeuchi K, Choi YL, Enomoto M, Ueno T, Haruta H, Hamada T, Yamashita Y, Ishikawa Y, Sugiyama Y, Mano H: A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 19893-19897, 2008
- 5) Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, Ou SH, Dezube BJ, Jänne PA, Costa DB, Varella-Garcia M, Kim WH, Lynch TJ, Fidias P, Stubbs H, Engelman JA, Sequist LV, Tan W, Gandhi L, Mino-Kenudson M, Wei GC, Shreeve SM, Ratain MJ, Settleman J, Christensen JG, Haber DA, Wilner K, Salgia R, Shapiro GI, Clark JW, Iafrate AJ: Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 363: 1693-1703, 2010