

東京医学会

東京医学会 第 2468 回集会

日時：平成 21 年 2 月 16 日（月） 16：00～17：00

場所：医学部二号館（本館） 1 階 小講堂

演者：間野 博行 博士

（所属）自治医科大学 医学部 ゲノム機能研究部

演題：肺がんの新しい原因遺伝子 EML4-ALK の発見

要旨：肺がんは先進国におけるがん死因の第一位を占める極めて予後不良の疾患であり、その治療成績を向上させるためにも発症原因に基づく新しい治療法の開発が待たれている。我々は肺がんにおける新たな原因遺伝子を同定する目的で組換えレトロウィルスを用いたがん遺伝子機能スクリーニング法を開発し、focus formation assay と組み合わせることで、微少管会合タンパク EML4 のアミノ末端側半分と受容体型チロシンキナーゼ ALK の細胞内領域とが融合した活性型チロシンキナーゼ EML4-ALK を発見することに成功した (*Nature* 448:561)。EML4-ALK は EML4 内の coiled-coil ドメインを介して二量体化し恒常的に活性化されることで強いがん化能を獲得する。本遺伝子を標的とした RT-PCR 法は極めて感度の高い肺がんの早期発見法となるだけでなく (*Cancer Res* 68:4971, *Clin Cancer Res* 14:6618)、本遺伝子産物の酵素活性を阻害する化合物は EML4-ALK 陽性肺がんの全く新しい分子標的治療剤になると期待される。実際 EML4-ALK を肺胞上皮特異的に発現するマウスは数百個の肺がんを同時に発症するが、抗 ALK 阻害剤を投与するとこれら腫瘍は速やかに消失した (*PNAS* 105:19893)。ALK キナーゼは EML4 と融合することで肺がんの原因となるだけでなく、NPM と融合することで悪性リンパ腫の、また展突然変異による活性化で小児神経芽細胞腫の発症要因となる事が知られる。したがって ALK 阻害剤がこれら“ALKoma”の共通の分子標的治療剤になると期待される。また本講演では、我々が新たに開発した高感度 microRNA クローニング法「mRAP-Solexa」についても併せ報告したい。

主催：東京医学会

共催：分子病理学 教室

グローバル COE プログラム

「生体シグナルを基盤とする統合生命学」