



特集 1

“横綱がん遺伝子”の発見がもたらした

「がん医療」新たな時代の幕開け

がんの治療法が大きく変貌しようとしている。そのきっかけを生んだのが、がんを引き起こす強力な原因となる“横綱級”遺伝子の発見だった。“横綱がん遺伝子”は、がんの診断や治療戦略にどのような変革をもたらしたのか。

● 治療の常識を変えた原因遺伝子の発見

“横綱がん遺伝子”は、世界中の研究者が長年探し求めた強力ながんの原因遺伝子だ。その発見に成功したのは、東京大学医学部教授の間野博行さんのグループ。“横綱がん遺伝子”はどのようにして発見されたのだろうか。

飲むだけで がんがなくなる抗がん剤

日本人が命を落とす一番の原因となっているのが、がんである。しかも、その割合は年々増え続けている。2011年では28.5%、全死亡者の3.5人に1人ががんで亡くなったことになる。

がんは体をつくる細胞の一部に異常が起る病気だ。がん細胞は周囲の状況に関係なく増殖し続ける。そのため、その周りにある組織などがダメージを負ったり、機能しなくなったりして、生体に多大な影響をもたらしてしまう。

治療法としては、大きくなったがん細胞を物理的に取り除く外科手術や、放射線・抗がん剤などによって死滅させる方法などが実施されてきた。だが、どの方法も体への負担が大きい。抗がん剤などは強力な副作用を起こすことが多く、せっかく治療に取り組んでも、健康を取り戻せないこともある。

そのような状況で、一部の肺がんに劇的な効果を発揮する抗がん剤が開発された。それが「ALK阻害薬クリゾチニブ」である。この薬は、見た目は一般の市販薬とあまり変わらないカプセル経口薬だ。しかし、この薬を飲むことで、手術な



間野 博行 まの・ひろゆき
東京大学大学院医学系研究科教授

1984年、東京大学医学部卒業。医学博士。東京大学医学部附属病院研修医、自治医科大学附属病院研修医、東京大学医学部第三内科助手、自治医科大学医学部分子生物学講座講師、助教授、分子病態治療研究センター教授を経て2013年より現職。02年からJSTの戦略的創造研究推進事業のCREST（～08年）、09年より加速課題「新規がん遺伝子同定プロジェクト」の研究代表者。

2009年から、間野博行さんらの研究に取り入れられた次世代DNAシーケンサー。読み取り精度を高めて、新たながん遺伝子探しに役立っている。

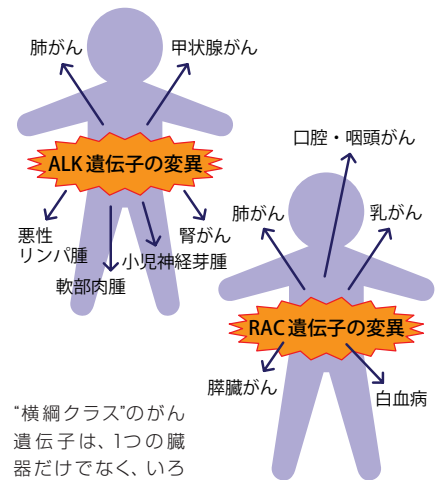
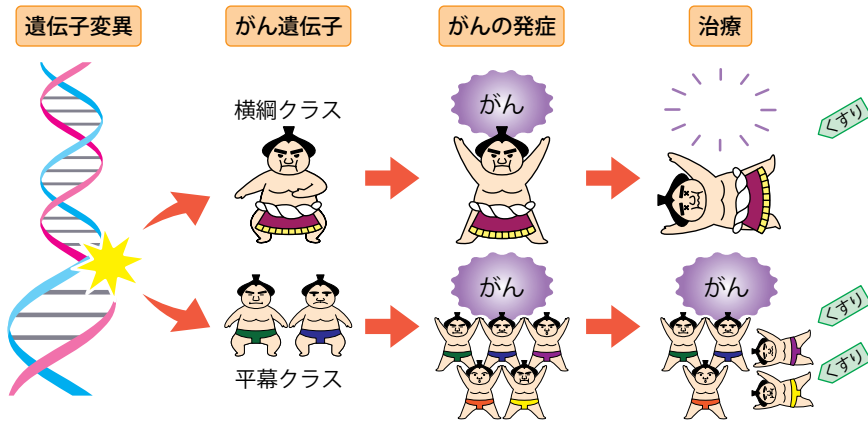
どをすることなしにがんが小さくなったり、まったくなくなったりするという。驚くほどの効果をもつ薬を生み出すきっかけとなったのが、東京大学の間野さんのグループによる研究だった。

肺がんを引き起こす “横綱級”がん遺伝子の発見

間野さんらは、2007年に強力ながんの原因遺伝子EML4-ALKを発見した。マウスにEML4-ALK遺伝子を導入すると、どのマウスも生後すぐにがん細胞ができてしまったという。これまで知られて

いたがん遺伝子の場合、遺伝子を導入しても実際にがんが発症するまでに3カ月以上の時間を要していた。「それらは、単独でがんをつくらせることができる遺伝子ではなかったため、マウスにがんができるまで時間がかかっていたと考えられます。この実験から、EML4-ALK遺伝子はがん細胞そのものをつくるのに直接的に関わっているがん遺伝子であることが証明できました」と間野さんは説明する。

最近、がんを引き起こす原因となる遺伝子を特定し、その遺伝子がつくり出す分子やたんぱく質の働きを抑える分子標



“横綱クラス”のがん遺伝子は、1つの臓器だけでなく、いろいろな臓器のがんを引き起こすことがわかってきた。

“横綱クラス”のがん遺伝子はがんを引き起こす力が強く、1つの変異だけでがんを発生させるので、この遺伝子の働きを抑えればがんをなくすことができる。一方、がんを引き起こす力が弱い、“平幕クラス”のがん遺伝子では、いくつもの変異が起きることで発症するので、1つや2つの遺伝子の働きを抑えても、がんはなくなるらない。

的薬と呼ばれる抗がん剤が開発されている。がんに関係する特定の分子やたんぱく質だけを攻撃することができれば、副作用をほとんど起こさずに治療できる。

実際、今までがんを引き起こす原因遺伝子が数多く発見され、いくつもの治療薬がつくられてきた。だが、数カ月間で効果が薄れてしまうものが多かった。「今まで発見されてきたがん遺伝子の多くは弱いため、それを単独で抑えても治療効果は限られたものでした」と間野さん。

これらの遺伝子もがんを引き起こしているが、遺伝子の変異がいくつも積み重なってがんへとつながっていく「相撲でいえば“平幕力士”のようながん遺伝子」である。それに対してEML4-ALK遺伝子は、たった1種類の異常な遺伝子だけでがんを引き起こす“横綱級”のがん遺伝子だ。“横綱がん遺伝子”によって引き起こされるがんでは、この遺伝子の働きを抑える薬剤を投与すれば、がん細胞は急速に

小さくなったり、消滅することが期待できるといふわけだ。

わずかな検体から効率よく探す「機能スクリーニング法」

強力ながんの原因遺伝子の探索は、米国が「がんゲノムプロジェクト」として大々的に取り組んできた課題でもあった。米国のプロジェクトは、がん組織のもっている遺伝子配列をすべて解析し、実際に変異の起こっている配列からがんの原因遺伝子を探すというものだ。

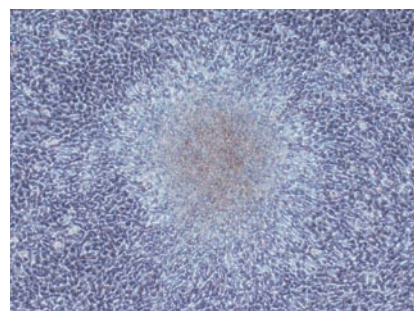
すべての遺伝子配列を調べていけば、必ずいつかはがんの原因遺伝子を特定できるはずであり、米国は巨額の研究費と豊富な人材によって、遺伝子配列を網羅的に調べるといふ戦略を採用している。だが、1つのがん組織の遺伝子配列を解析すると、配列変異は数万個見つかる。その中から目的の遺伝子を探すのは至難の業だ。

一方、研究資金も人材も限られている日本では、同じような手法を採っても勝てない。そこで、間野さんらは遺伝子の配列から変異を探すのではなく、がんを起こす力をもった遺伝子そのものを探すとこの戦略を立てた。

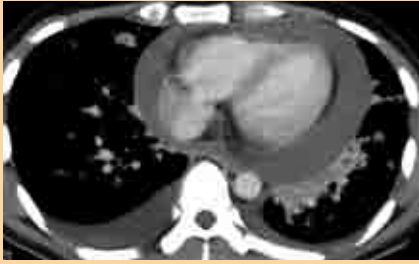
実際のがん細胞は、5万個ほどのたんぱく質からできている。つまり、それほど数の遺伝子が関わってがん細胞がつけられていることになる。間野さんらは、がん患者から取り出した検体からたんぱく質の元になる遺伝子を1つ1つランダムに培養細胞の中に導入して、それぞれの遺伝子の機能を網羅的に解析する「機能スクリーニング法」を開発した。

ふつうの細胞は、小さな培養皿の中で培養すると、皿の縁まで広がったところで増殖を止めるので、細胞の表面は平らになる。しかし、がん化した細胞は増殖が止まらず、表面がデコボコに盛り上がる。この違いは顕微鏡で簡単に確認でき、導入した遺伝子のがんを引き起こす力もっているかどうかすぐにわかる。機能スクリーニング法を使えば、数万個の候補の中から、がんの原因になっている遺伝子をピンポイントで確実に選び出せるのだ。

実はこれは1990年代から提案されていた方法で、多くの研究者が取り組んでいた。だが、実際に有用な“横綱がん遺伝子”を見つけることに成功したのは、間野さんが初めてだ。がん患者の検体は通常、診断を目的として採取されるので、研究に使えるものはわずかしかない。そのわず



がん遺伝子を導入した培養細胞。平らな培養細胞にがん遺伝子を導入すると、細胞が盛り上がってくるので、がん遺伝子があるかがすぐにわかる。



ALK阻害剤クリゾチニブの治療効果。ALK肺がんの患者にクリゾチニブを処方すると、肺にできたがん細胞がきれいになくなった(右)。

かな量の検体の中で発現している遺伝子の機能をもれなく、しかも効率よく調べる方法を構築するのがとても難しかった。だが、その壁を乗り越え、機能スクリーニング法に取り組み始めてから約3年で、強力な肺がんの原因遺伝子EML4-ALKを見つけることに成功した。

間野さんは、EML4-ALK融合たんぱく質の働きを抑えるALK阻害薬を開発すれば、たくさんの患者の命を救える画期的な治療薬になると確信した。実際、いくつもの製薬会社が開発に取り組み、その中でたまたま別の治療薬候補として開発されていたクリゾチニブがALK阻害薬としての効果を発揮することがわかり、臨床試験(コラム参照)へと進んでいった。クリゾチニブは臨床試験において、EML4-ALK遺伝子をもった肺がん患者の約90%に効果が現れたというデータも得られ、がんを完治させることが夢ではなくなり、遺伝子の報告からわずか4年後に抗がん剤として承認されることになった。

シーケンサーと組み合わせ て探査効率を高める

間野さんの「横綱がん遺伝子」の探索研究は、2009年にJST戦略的創造研究推進事業の研究加速課題となり、新たなステージに入った。探索の精度を上げるために、機能スクリーニング法に、次世代DNAシーケンサーを使った高精度な遺伝子配列の変異解析が組み合わされた。その最初の課題はシーケンサーのエラーを少なくすることだった。「シーケンサーは正確に遺伝子配列を読み取ってくれると思うかもしれませんが、実はけっこうエラーが多く出てしまいます」

と間野さん。

次世代DNAシーケンサーの場合、遺伝子の塩基配列を読み取るときに1万塩基に1個の割合でエラーが出るが、このエラーは、がん細胞の遺伝子の変異と区別がつかない。通常、がんの変異は10万塩基に1個の割合とされ、このままでは読み取った遺伝子の変異情報が、ほとんどシーケンサーのエラーだったということにもなりかねない。

間野さんは読み取りエラーを少なくする方法の開発に成功し、1つのがん検体を、遺伝子配列の変異解析と機能スクリーニング法の2つの手法で解析することで、がんを起こす能力がある遺伝子を、より効率よく選び出すことができるようになった。そして2013年2月には、この方法から新しい「横綱がん遺伝子」RACを発見した。RAC遺伝子の変異を起こすことによって、乳がんや悪性黒色腫、慢性骨髄性白血病などの強力な原因遺伝子となっている可能性が示された。

がんは遺伝子で 分類・診断する時代へ

EML4-ALK遺伝子やRAC遺伝子といった「横綱がん遺伝子」の発見は、がん

医療の常識を大きく変えようとしている。これまでがんはどの臓器にできたかで、肺がん、胃がん、腎臓がんなどと分類しており、肺がんと腎臓がんは別のものと思われてきた。しかし、ALK遺伝子は、肺がんだけでなく他のがんの発生にも大きく関わっていることがわかってきた。

例えば、NPM遺伝子と融合したNPM-ALK遺伝子は、未分化大細胞リンパ腫の原因となっている。ほかにも、ピンキュリン遺伝子と融合し腎臓がんを、フィブロネクチン遺伝子と融合して卵巣肉腫の原因となる。

「将来のがん治療は、体の部位で分類するのではなく、どのがん遺伝子に変異が起きているのかを調べるところからはじまるはずだ」と間野さんは話す。「横綱がん遺伝子」が関わっていれば、そのがん遺伝子に対応した分子標的薬で治療を進め、複数の「平幕がん遺伝子」によるものであれば、いくつかの抗がん剤を組み合わせるというように、変異の起きている遺伝子の種類によって治療方針を決めるというのだ。

現在、間野さんたちのグループは、さらなる「横綱がん遺伝子」の発見と効率的な診断法の開発に向けて研究を進めている。研究が進み、「横綱がん遺伝子」がさらに発見されるようになれば、がんのしくみがより明らかになるだけでなく、患者1人1人に発生したがんの遺伝子変異に合わせた個別のがん治療計画が綿密に組まれる「テーラーメイド医療」に大きく貢献するはずだ。そして、こうしたがん治療が広がっていけば、がんの脅威はより低下していくに違いない。がん医療の新たな時代は、もう始まっている。

臨床試験が短縮された圧倒的な有効性

新しい薬が開発されると、その効果と安全性を調べるために臨床試験が行われる。臨床試験は、薬の安全性と副作用が出ない投与量を定める第I相、少人数の患者に投与して、本当に薬が効くかどうかを調べる第II相、対象となる患者の数を広げて、標準的な治療法と比較して、薬の有効性と安全性を最終的に確認する第III相と、3つの段階に分かれている。通常、すべてが終わるまでに10年以上もの時間がかかる。だが、ALK阻害剤クリゾチニブは、めざましい有効性が確認できたために、第III相の試験は必要ないと判断され、EML4-ALK遺伝子の発見からわずか4年で、抗がん剤として米国の承認を得た。これまでの薬の承認プロセスから見れば、異例の速さだった。



● がんの研究と治療を支える病理検体

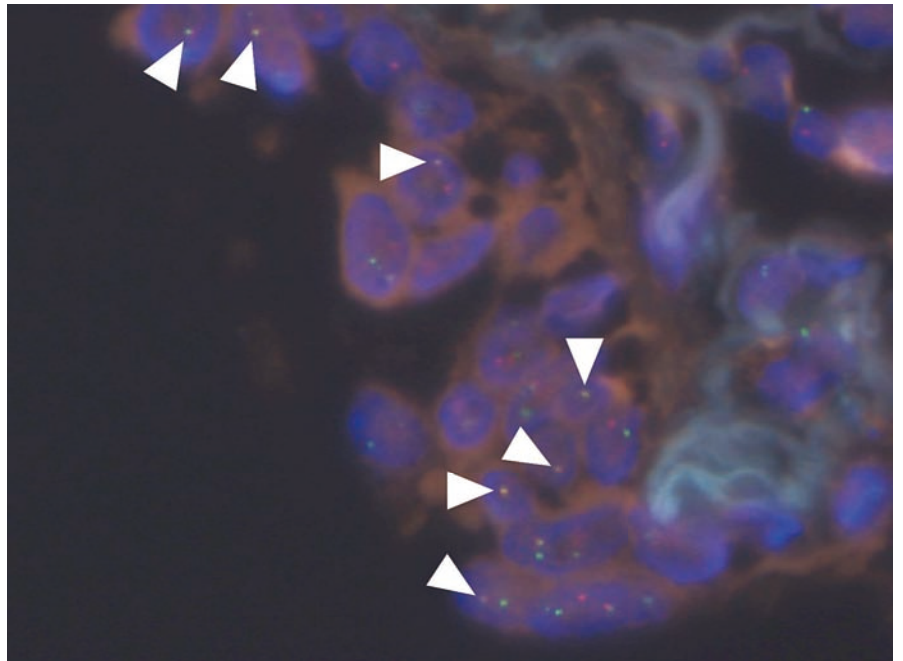
がんの直接的な原因遺伝子が発見されても、それを治療に結びつけるには効果的な診断法が不可欠だ。診断には、がんの病理検体が使われるが、最近では病理検体からがんの原因遺伝子が発見される事例も出てきている。

リンパ腫での経験を生かし ALK肺がんの診断法を確立

横綱がん遺伝子EML4-ALKの発見を論文発表する前に、間野さんはがん研究会がん研究所の竹内賢吾さんと共同研究を開始している。

がん研究所は1908年に発足した日本初のがん専門の研究機関であり、がん研究会有明病院(旧・癌研究会附属病院)が併設され、がん治療の最前線として、日々、患者の治療にあたる傍ら、手術や検査のために採取した患者のがん検体を使って、がん研究に役立っている。間野さんは、それらのがん検体にEML4-ALK遺伝子をもつ症例があるかどうかを調べるため、がん研究所を訪ねた。竹内さんは「ALK融合遺伝子はもともと、血液のがんの一つであるリンパ腫で発見されたものです。それが肺がんで見つかったことにとても驚きました」と当時の様子を語る。

ALK融合遺伝子は、患者数の少ない



竹内さんらが発見した融合遺伝子の1つKLC1-ALKをFISH法で観察した蛍光顕微鏡写真。この例では、青いブドウの房状の1つ1つが肺がん細胞の核で、その中に見える赤い点がKLC1遺伝子、緑の点かALK遺伝子、赤と緑が重なって黄色に見えるのがKLC1-ALK融合遺伝子(矢印)。

珍しいタイプのリンパ腫や肉腫などを引き起こすことが知られていた。竹内さんはそのリンパ腫や肉腫の診断法を確立していたことから、その知識をALK肺がんに応用して、診断法の開発に取り組んだ。「病院でがんの治療をする場合、まず、患者さんの体からがん細胞を取り出し、病理標本をつくります。その標本を使って、特定の遺伝子や遺伝子がつくったたんぱく質などを見つける方法を確立すれば、どの病院でも利用可能な診断法を開発できます」と竹内さんは説明する。

多くの病院で利用できる 簡単な診断法を目指す

竹内さんは、ALK肺がんでは3つの診断法を確立することに成功した。1つは、遺伝子を染色していくFISH(蛍光インサイチュールハイブリダイゼーション)法によるものだ。ALK遺伝子の上流と下流を緑と赤で別々に染色しておく、正常な細胞では遺伝子は黄色く見えるが、ALK遺伝子が分割されてEML4-ALK遺伝子をつくった細胞には緑と赤の点が見えるため、判別することができる。そして、もう1つがEML4-ALK遺伝子がつくったRNAの発現を検出するRT-PCR(逆転写-ポリメラーゼ連鎖反応)法だ。

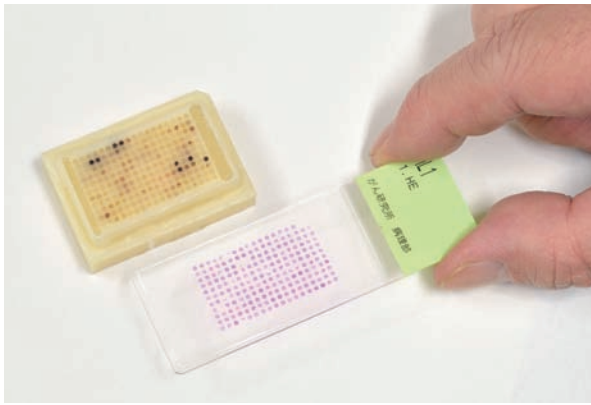
RT-PCR法では、患者から採取した直後や凍結保存した検体が必要だ。しかし、多くの病院ではそれらがすぐに手に入るとは限らない。一方、病院では必ず検体をホルマリンで固定した病理標本を保存しているため、それを使って診断できるFISH法が、ALK肺がんの標準的な診断法になっている。しかし、これらの診断法は比較的煩雑で高コストであるため、すべての医療機関で行えるわけでは



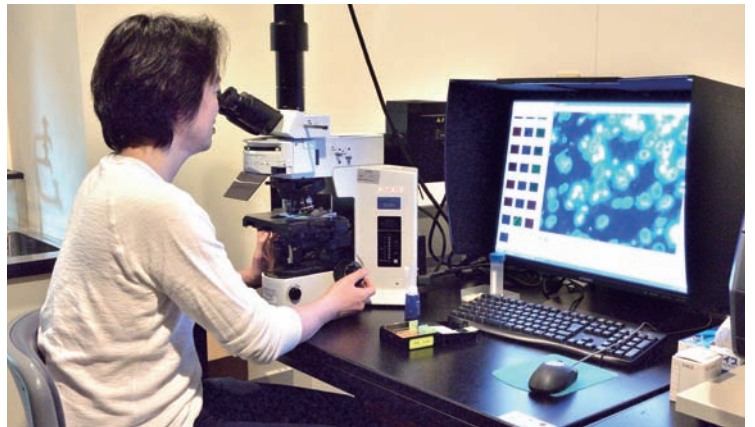
竹内 賢吾 たけうち けんご

がん研究会がん研究所 分子標的病理プロジェクトリーダー、同病理部主任研究員

1996年、東京大学医学部卒業、2000年に同大学大学院医学系研究科病因・病理学専攻博士課程修了。東京大学大学院助手、東京大学医科学研究所附属病院助手などを経て、04年よりがん研究会がん研究所病理部研究員へ、06年より現職。日本病理学会 学術奨励賞、国際病理アカデミー日本支部病理診断学術賞などを受賞。



組織アレイ法で作った標本。がん検体を1mm角に切り取り、スライドガラスの上に整列させることで、一度に200個ほどの検体を観察することができる。



標本（左写真）を蛍光顕微鏡で観察する竹内さん。200検体をひとつひとつ調べ、がんの原因となる融合遺伝子を見つけ出す。

ない。そこで、FISH法よりも手間がかからず、簡単に診断ができる方法として竹内さんが取り組んだのが遺伝子がついたたんぱく質を染色する免疫染色法だった。ALK融合遺伝子の場合、リンパ腫ですでに免疫染色法が開発されていた。しかし、当初はなかなかうまくいかなかった。「EML4-ALK遺伝子は発現量が多いからです。そこで、通常よりも感度を上げた高感度抗ALK免疫染色法（iAEP法）を開発することに成功しました」と竹内さんは語る。iAEP法が開発されたことによって、より手軽に診断できる診断キットが作られ、FISH法で1～2日かかっていたALK肺がんの診断は、数時間でできるようになった。

1500例の病理検体から原因遺伝子を発見

ALK遺伝子は、EML4遺伝子と融合して肺がんを引き起こすだけでなく、さまざまな遺伝子と融合してがんを引き起こすことが知られている。竹内さんは、他にも同じように融合してがんを引き起こす遺伝子があるのではないかと考え、融合型のがん遺伝子を探すプロジェクトを発案した。「がん研究会に保存されている1500例の肺がん検体をFISH法で1つ1つ調べていき、融合型の新しいがん遺伝子を探そうとしたのです」。

FISH法では、検体を染色して顕微鏡で観察しなければならない。つまり、1500の検査標本を1つ1つ調べることになる。これではたいへんな時間と費用がかかってしまう。そこで竹内さんらは200個の

検体を集約して、小さな1枚の標本に載せてしまう組織アレイという方法を利用した。この方法によって、1500の検体をスピーディーに確認することが可能になり、新たに肺がんの原因遺伝子である4種類のROS1融合遺伝子と2種類のRET融合遺伝子を見つけ出した。

「1500例が1つの病院にあるのもすごいことですが、がん研究会の標本は、すべての検体に臨床データが完備しています。患者さんの生活習慣や、検査後の経過などもわかるので、例えばROS1融合遺伝子をもつ患者さんの臨床的な特徴も同時に検討できることが一番の強みです」と竹内さんは語る。

がん遺伝子発見のような基礎的な研究成果を臨床応用する際には、まず、その遺伝子の頻度やそれを有する患者さんの特徴などを明らかにすることが必要だ。こうした臨床病理学的研究や分子疫学的研究は、通常、基礎的研究成果に次いで行われるものだが、竹内さんはそれを遺伝子発見と同時に報告したことになる。現在では、がん研究会でも、竹内さんらが見つけたROS1融合遺伝子とRET融合遺伝子による肺がんの治療薬の臨床試験がすでに始まっている。

専門医との連携でがん治療を進める時代へ

がんの原因遺伝子が次々に発見され、その遺伝子に関連する分子やたんぱく質を標的にする分子標的薬の開発が盛んになってくると、診断技術はますます重要になってくる。「分子標的治療で一番重要な

ことは、その原因遺伝子をもつ患者さんを選び出すことです。ここが確かでない、治療はうまくいきません」と竹内さん。

ALK遺伝子による肺がんは、100人の肺がん患者のうちの4人ほどといわれている。つまり、ALK肺がん治療薬クリゾチニブは、ALK肺がんを正しく診断する方法がなければ、100人中4人だけにしか効果がないという結果になる。これでは薬の認可が下りず、結局、誰も救われないという悲劇を生み出してしまう。

強力ながん原因遺伝子の発見とともに、どの遺伝子に異常が起きているのを見極めることが適切な治療の選択につながる。そして、原因遺伝子の診断が治療の軸になってくると、従来のがんが発症する臓器による分類とともに、臓器の枠を越えて作用している遺伝子ごとの分類が必要になってくる。

「病理学は、病院の中のいろいろな部署に関係しているので、横断的にもごとを理解しやすい立場にあります。臓器を超えたがん医療が進むようになれば、がんの診断や治療法の選択などで専門医同士の橋渡しをするなど、私たち病理診断医が関与できることはたくさん生まれてくると思います」と竹内さんは言う。

がん治療のアプローチは大きく変化している。一人でも多くの患者をがんの脅威から救うために、たくさんの人たちががんの原因や治療法について研究を重ねている。これからの時代は、さまざまな分野の専門医が垣根を越えて連携し、がんに立ち向かっていく仕組みづくりが大切になってくるだろう。