

新しい肺がん治療 標的遺伝子の発見

New Therapeutic Target of Lung Cancer

肺扁平上皮がんの発生には喫煙が関係することが知られますが、肺腺がんは喫煙しない人にも発生します。この肺腺がんは増加傾向にあるため、効果の高い治療法の開発が求められています。私たちは、手術組織の全遺伝子配列の解読を行い、肺腺がんの2%に存在する新しい異常遺伝子(RET融合遺伝子)を発見しました。RET融合遺伝子を持つ肺がんは、米国承認の甲状腺がん治療薬などが効果を示すことが期待されます。

全遺伝子配列の解読による新しい肺がん治療標的遺伝子の発見

肺がんはがん死因第一位であり、年間に本邦で7万人、全世界で137万人の死をもたらす難治がんです。私たちは、手術組織の全遺伝子配列の解読を行い、肺腺がんの2%に存在する新しい異常遺伝子(RET融合遺伝子)を発見しました。また、RETタンパク質を阻害する働きを持つ薬剤バンデタニブ(米国承認の甲状腺がん治療薬)による治療の可能性を示しました。

現在、RET融合遺伝子を検出する検査法の開発を進めています。また、製薬会社と協力し、RET融合遺伝子を持つ肺腺がんにおけるバンデタニブの治療効果を明らかにするための臨床試験を行うことが計画されています。

今後、RET融合遺伝子やさらなる遺伝子異常に対する分子標的治療を行うことで、遺伝子情報に基づく肺がんの個別化医療の拡大を目指します。

論文発表: KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. Nature Medicine, 2012,18, 375-377.

RET融合遺伝子を標的とした肺がん治療

2%の肺腺がん中存在するRET融合遺伝子が発見。がん化能はバンデタニブ(米国甲状腺がん治療薬)で抑制。

がん治療 融合遺伝子 標的

細胞の異常増殖を促す 既存薬で治療開始

5/29/2012 日本経済新聞

バンデタニブの治療効果を明らかにするための臨床試験 (2013年開始予定)

「RET融合陽性肺がんに対する第II相バンデタニブ医師主導試験」
国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 後藤功一グループ
薬剤無償提供: アストラゼネカ社

RET融合遺伝子を標的とした肺がん治療

RET融合遺伝子の発見

肺腺がん手術組織30例

RNA抽出

高速シーケンサーによる全塩基配列の決定

バイオインフォマティクス解析 KIF5B-RET融合遺伝子の発見

国立がん研究センターバイオバンク

国立がん研究センター・国立国際医療研究センター共同チーム
国立がん研究センターゲノムコアファシリティー

RET融合タンパク質の構造

切断点	Motor	CC	Kinase	残基数
1-4	Motor	CC	Kinase	977
1-3	Motor	CC	Kinase	1,040
1-2	Motor	CC	Kinase	1,250
1-1	Motor	CC	Kinase	1,527

バンデタニブによる足場非依存性増殖の抑制

ベクター KRASV12 KIF5B-RET KIF5B-RET KD (キナーゼ失活型)

細胞増殖抑制率 (%)

Vandetanib (nM)

論文発表: KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. Nature Medicine, 2012,18, 375-377.

RET融合遺伝子の発見

RET融合遺伝子の診断

ひとりひとりのがん細胞の個性に基づいて治療法を選択する「個別化治療」

RET遺伝子の融合は、一部の患者さんの肺がんでのみ、おきています。このような患者さんを見つけたら、バンデタニブを投与することが大事です。病理検査科でFISH(蛍光 in situ ハイブリダイゼーション)診断法が開発されつつあります。

正常 遺伝子融合

第10染色体 逆位

シグナルは 並んで見える

シグナルは 離れて見える

細胞には父親・母親由来する二つの染色体があります。この肺がん細胞では、片方の染色体に遺伝子融合が起きています。

RET融合遺伝子の診断