

SL1

がん研究が導くゲノム医療

ま の ひろゆき
間野 博行

国立がん研究センター研究所長
東京大学大学院医学系研究科 教授



がんはそのゲノム不安定性を利用して次々とランダムなゲノム変異を蓄積し、ダーウィンの進化論のようにclonal evolutionを繰り返す。しかしがん遺伝子産物が極めて強力な発がん能を持つ場合、他のがん遺伝子産物に対する正の選択圧は小さくなると予想される。EML4-ALKがん遺伝子は活性型チロシンキナーゼをコードするが、EML4-ALKを肺胞上皮特異的に発現するトランスジェニックマウスは生後まもなく両肺に数百個の肺腺がんを発症することから、EML4-ALKは同遺伝子陽性肺がんのessential growth driverと言える。したがってEML4-ALK陽性肺がんに対してALK阻害剤は優れた治療効果を発揮すると期待される。実際最初に認可されたALK阻害剤であるcrizotinibは奏効率約6割を達成し、日米を初めとして極めて短期間に薬剤として承認・販売された。またALK阻害剤に耐性となるEML4-ALK内二次変異の発見により「耐性を生じにくい第二世代のALK阻害剤」が開発され、その一つalectinibは奏効率94%という驚異的な臨床効果を発揮している。

この様に単一のessential growth driverが発がんに大きな役割を果たす場合、一般に分子標的療法は極めて有効であり、そのようながん細胞にゲノムの付加変異は相対的に少ないと予想される。実際EML4-ALK陽性肺がんは、陰性肺がんに比べて、MYCL1、EGFR、MYC、ERBB2の遺伝子増幅が少なく、CDKN2A、PTPRD、RB1などのがん抑制遺伝子の欠失は稀である。このようなessential growth driverの例として、たとえばROS1融合型がん遺伝子や、HER2遺伝子の増幅などが知られる。

これらががん遺伝子の陽性患者に、対応する阻害薬を適正に投与するためには、診断時にそれぞれの患者の腫瘍のゲノムプロファイルを明らかにすることが必須と言える。つまり網羅的なゲノム解析が、がん診療に不可欠な時代が訪れている。研究目的のがんゲノム解析とは別に、診断目的のがんゲノム解析体制を我が国においても早急に整備する必要がある。

略歴

昭和 59年 東京大学医学部医学科 卒業
昭和 61年 東京大学医学部第三内科 入局
平成 元年 米国セントジュード小児研究病院生化学部門 留学
平成 3年 東京大学医学部第三内科 助手
平成 5年 自治医科大学分子生物学講座 講師
平成 7年 同講座助教授
平成 13年 自治医科大学ゲノム機能研究部 教授
平成 25年 東京大学大学院医学系研究科細胞情報学分野 教授、現在に至る

平成 28年 国立がん研究センター研究所 所長、現在に至る

受賞歴

日本医師会医学賞(平成21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22年度)、
高峰記念第一共賞(平成23年度)、紫綬褒章(平成24年度)、
慶應医学賞(平成24年度)、ベルツ賞(平成27年度)