

非小細胞肺がんの新しいドライバー遺伝子となる 「CLIP1-LTK 融合遺伝子」を世界で初めて発見

【ポイント】

- 肺がんを対象とした遺伝子スクリーニングプロジェクトである LC-SCRUM Asia で新しい CLIP1-LTK という融合遺伝子を世界で初めて発見。
- CLIP1-LTK 融合遺伝子は非小細胞肺がん患者さんの 0.4% で認められた。
- 基礎研究の結果 CLIP1-LTK 融合遺伝子は肺がんの癌化、増殖に重要な役割を果たすことが示された。
- CLIP1-LTK 融合遺伝子に対する分子標的薬は有効性を示し治療標的となる可能性が示された。

【概要】

非小細胞肺がん患者において肺がん発症の原因となるようなドライバー遺伝子を同定し対応する標的治療を行うことは治療効果改善につながることで知られています。一方で肺腺癌症例の 25-40% において oncogenic driver が認められないことが報告されています。今回筆者らも登録施設となっているゲノムスクリーニングを目的とする LC-SCRUM-Asia において whole-transcriptome sequencing 法により CLIP1-LTK という新規の融合遺伝子が同定されました。CLIP1-LTK 融合遺伝子は非小細胞肺がん患者の 0.4% に認められ他の oncogenic driver とは排他的でした。CLIP1-LTK 融合遺伝子を導入した肺がん細胞において ALK 阻害薬であるロルラチニブは細胞増殖を抑制し apoptosis を誘導しました。さらに CLIP1-LTK 融合遺伝子を有する非小細胞肺がん患者にロルラチニブを投与したところ良好な治療効果を認めました。これらの結果は CLIP1-LTK は非小細胞肺がんにおいて治療標的となりロルラチニブが有効な治療薬であることが示されました。

【背景】

EGFR、KRAS、BRAF といった遺伝子変異や ROS1、ALK、RET のような融合遺伝子は非小細胞肺がんのドライバー遺伝子として同定されています。さらに近年新規のドライバー遺伝子が相次いで発見されておりこれらを標的とした分子治療薬は治療効果が高く肺がん患者さんの予後を改善することが報告されています。しかし一方で未だにドライバー遺伝子が認められない患者さんも数多く存在しています。2013 年にドライバー遺伝子の同定と標的治療薬の開発を目的として全国規模の遺伝子スクリーニングプロジェクトである「LC-SCRUM-Asia」が創設されました。今回 LC-SCRUM-Asia において新規の融合遺伝子が同定されました。

【研究手法】

LC-SCRUM-Asia では、国立がん研究センター東病院を中心に、既知のドライバー遺伝子が陰性の非小細胞肺がんを対象にして、次世代シーケンサーを用いて全転写産物の塩基配列を決定する解析方法であ

る全 RNA シーケンス解析を行い、新しいドライバー遺伝子を探索する研究を 2020 年 10 月より開始しました。今回このシーケンス方法を用いて CLIP1-LTK 融合遺伝子を同定しました。

【研究の結果】

2020 年 10 月から 2020 年 12 月の間に LC-SCRUM-Asia に登録された非小細胞肺癌症例のうち既知のドライバー遺伝子陰性の 75 検体を用いて全 RNA シーケンス解析を行いました。その結果一人の患者検体において 12 番染色体上の CLIP1 と 15 番染色体上の LTK の融合遺伝子が同定されました (図 1)。この融合遺伝子の頻度は 542 例の非小細胞肺癌組織検体のうち 2 例に認められました (0.2%)。CLIP1-LTK 融合遺伝子は既知のドライバー遺伝子とは相互排他的であることもわかりました。CLIP1-LTK 融合蛋白は LTK キナーゼの恒常的な活性化を有し AKT や ERK といった下流シグナルの活性化が認められました。さらに CLIP1-LTK 融合遺伝子を導入した肺癌細胞は高い増殖能を示しました。LTK 遺伝子は、ALK 遺伝子と塩基配列や蛋白構造の相同性が高いことから、ALK キナーゼ阻害薬の多くは LTK キナーゼの阻害活性も有することが報告されています。このためいくつかの ALK 阻害薬を使用し CLIP1-LTK 融合遺伝子を導入した肺癌細胞の増殖阻害効果を確認したところ、ロルラチニブに特に高い増殖阻害作用が認められました。CLIP1-LTK 融合遺伝子陽性の肺癌患者さんにロルラチニブを投与したところ 2 か月後に肺癌病変の縮小が認められ、5 か月後も治療効果が持続していました (図 2)。

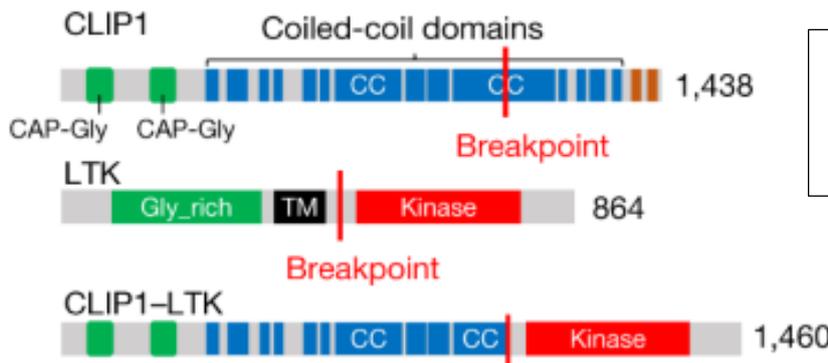


図 1: CLIP1 遺伝子と LTK1 遺伝子が接合した CLIP1-LTK 融合遺伝子が発見されました。

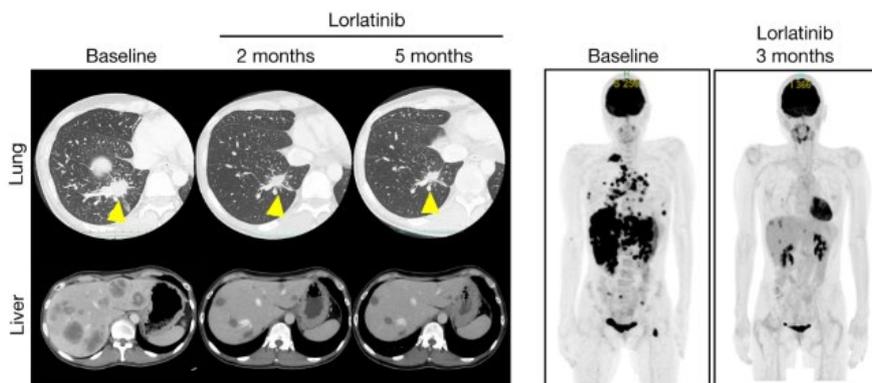


図 2: CLIP1-LTK 融合遺伝子陽性肺癌患者さんにロルラチニブの治療を行ったところ肺転移、肝転移を含めた肺癌病変の縮小が認められました。

【今後への期待】

今回の検討において、CLIP1-LTK という新規の融合遺伝子が日本人非小細胞肺癌患者の 0.4%に認められ、ALK 阻害薬であるロルラチニブに治療効果が認められました。今後、LC-SCRUM-Asia に登録された患者検体を用いてさらなる研究を行い、CLIP1-LTK 融合遺伝子を有する患者背景、頻度を明らかにし新たな治療法を開発することが期待されます。

【用語の説明】

※ 1 ドライバー遺伝子

がんの発生や進行の原因となる遺伝子

※ 2 LC-SCRUM-Asia

2013 年より国立がん研究センターが全国の医療機関、製薬企業と協力して開始した国際的な遺伝子スクリーニング事業（代表：国立がん研究センター東病院 呼吸器内科長 後藤功一）。2019 年よりその実施基盤を東アジアに拡大し、2021 年 10 月までに 1 万 4 千人以上の肺癌の患者さんが研究に参加。肺癌の新しい治療薬、診断薬の臨床応用を目指して、大規模な遺伝子解析を行っている。今後も、肺癌の最適医療の発展を目指して、アカデミアと産業界が一体となり、新規の治療薬や診断薬の開発を推進する。

論文情報

論文名 The CLIP1-LTK fusion is an oncogenic driver in non-small-cell lung cancer

著者名 泉大樹 1、松本慎吾 1、劉潔 2、田中広祐 2、森俊太 1、林久美子 3、熊谷 尚悟 4、柴田祐司 1、林田拓馬 2・5、渡邊香奈 6、福原達朗 6、池田喬哉 1、葉清隆 1、加藤晃史 7、西野和美 8、中村敦 9、仲地一郎 10、久山彰一 11、古屋直樹 12、榊原純 13、岡本勇 14、當麻景章 15、海老規之 16、駄賀晴子 17、山崎章 18、小谷昌広 18、宇田川響 1・2、桐田圭輔 1、善家義貴 1、野崎要 1、杉山栄里 1、酒井徹也 1、中井登紀子 19、石井源一郎 19、仁保誠治 1、大津敦 20、小林進 2・5・21、後藤功一 1

1. 国立がん研究センター東病院呼吸器内科
2. 国立がん研究センター東病院ゲノムトランスレーショナルリサーチ分野
3. (株)LSI メディエンス遺伝子分析研究部
4. 国立がん研究センター東病院.免疫トランスレーショナルリサーチ分野
5. 東京大学大学院新領域創成科学研究科 がん先端生命科学分野
6. 宮城県立がんセンター呼吸器内科
7. 神奈川県立がんセンター呼吸器内科
8. 大阪国際がんセンター呼吸器内科
9. 仙台更生病院呼吸器内科
10. 済生会宇都宮病院呼吸器内科
11. 岩国医療センター呼吸器内科
12. 聖マリアンナ医科大学呼吸器内科
13. 北海道大学病院呼吸器内科
14. 九州大学大学院医学研究院胸部疾患研究施設
15. 弘前大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座

16. 飯塚病院呼吸器内科
17. 大阪市立総合医療センター腫瘍内科
18. 鳥取大学医学部 医学科統合内科医学講座 呼吸器・膠原病内科学分野
19. 国立がん研究センター東病院病理臨床検査科
20. 国立がん研究センター東病院消化器内科
21. ベス・イスラエル・ディーコネス・メディカル・センター キャンサーセンター

雑誌名 Nature

DOI 10.1038/s41586-021-04135-5

公表日 2021年11月25日（オンライン公開）

お問い合わせ先

北海道大学病院呼吸器内科 榊原 純（さかきばら じゅん）

T E L 011-706-5911 F A X 011-706-7899 メール konishj@med.hokudai.ac.jp

配信元

北海道大学病院総務課総務係（〒060-8648 札幌市北区北14条西5丁目）

T E L 011-706-7631 F A X 011-706-7627 メール pr_office@huhp.hokudai.ac.jp