

## がん遺伝子 *RET* の発見によるがんの診断・治療への貢献



名古屋大学大学院医学系研究科 分子病理学  
高橋雅英

私たちが研究を始めた 1980 年頃はヒトのがんがどのようなメカニズムで発症するのか全くわかっていませんでした。80 年代に入り、ヒトのがん細胞で変異が起き、がん発生の引き金になっている遺伝子異常を同定する方法が開発されました。その結果、さまざまながん細胞で変異が存在するがん遺伝子、がん抑制遺伝子とよばれる遺伝子の発見につながりました。私自身、1985 年に *RET* と名づけたがん遺伝子を発見し、その変異が甲状腺がんや多発性内分泌腫瘍症 2 型とよばれる遺伝性がん、さらに最近では肺がんが存在することが明らかになり、これらのがんの診断や治療法の開発に応用されています。

### ● はじめに

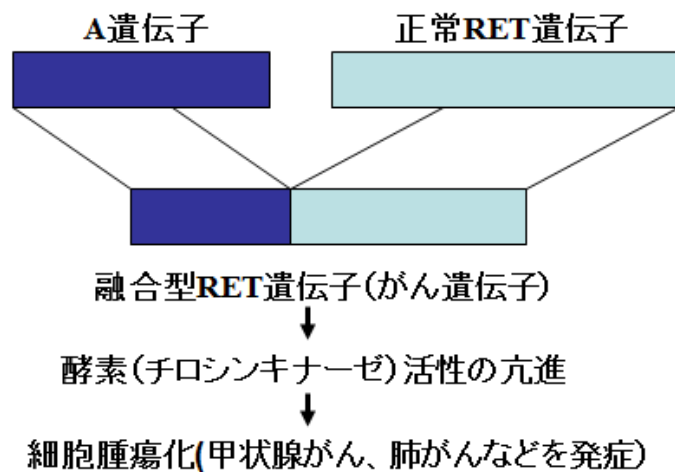
がんの新しい診断・治療法を開発するためにはがんの発生に関わっている遺伝子異常を見つける研究が大変重要です。各々のがん（たとえば肺がん、胃がん、大腸がんなど）において特異的に見つかる遺伝子異常が存在すれば、その遺伝子異常を標的にして新たな早期診断や治療法の開発を大きく前進させることができます。ここでは私が発見したがん遺伝子 *RET* を例に、がん研究に進歩を紹介します。

### ● がん遺伝子 *RET* の発見

がん遺伝子は古くは動物（ニワトリ、ラット、マウスなど）にがんを発生させるウィルスが持っている遺伝子として発見されていました。1970 年代の後半になり、動物がんウィルスが持っているがん遺伝子に非常によく似た遺伝子がヒトの遺伝子の中にも存在していることがわかり、ヒトのがん遺伝子研究が始まりました。1982 年にハーバード大学医学部のグループとマサチューセッツ工科大学のグループにより世界で初めてヒトのがんの発生に関わる遺伝子として *RAS* という遺伝子が発見され、がん遺伝子研究に一気に弾みがつくことになりました。

私は 1983 年にハーバード大学医学部の Cooper 博士の研究室に参加し、新しいヒトのがん遺伝子 *RET* を発見することに成功しました。*RET* 遺伝子がどのような異常をもつ遺伝子であるかを解析したところ、2 つの遺伝子が結合し（結合により 2 つの遺伝子の一部がそれぞれ失われる）、新たな融合遺伝子を形成していることが明らかになりました。

(図参照)。



正常細胞に存在する正常RET遺伝子と別の遺伝子(仮にA遺伝子)が融合し、融合型RET遺伝子が形成されることにより、細胞の腫瘍化を引き起こす

このような2つの遺伝子が結合して融合遺伝子になり、がん遺伝子として活性化される例は、今では白血病や悪性リンパ腫、肺がんなどで多く知られていますが、当時はヒトのがんでは慢性骨髄性白血病の発症に関わる BCR-ABL 融合遺伝子が知られているのみでした。

#### ● ヒトがんにおける *RET* 遺伝子の変異

1990年代に入り、*RET* 遺伝子の研究に重要な発見が続きました。イタリアのグループにより、甲状腺がんの患者の約3分の1の症例に、融合型 *RET* 遺伝子が検出でき、甲状腺がんの発症に関わっていることが報告されました。引き続いて、チェルノブイリ原子力発電事故後に多発した小児甲状腺がんにおいても約70%の症例で融合型 *RET* 遺伝子が検出されることが明らかになりました。

1993年には、甲状腺がんと副腎の腫瘍を家族内で発生する多発性内分泌腫瘍症2型という遺伝性がんにおいて *RET* 遺伝子の変異が発見され、その原因遺伝子であることが明らかになりました。多発性内分泌腫瘍症2型における変異は、上記した融合型遺伝子によるものではなく、点変異(point mutation)と呼ばれる変異です。*RET* 遺伝子からは約1100個のアミノ酸が連なるタンパク質が作られますが、点変異によりそのうちの1つのアミノ酸だけが別のアミノ酸に変化する変異 *RET* タンパク質が作られます。このような変異が親から子に伝わることにより、家族内で同じ甲状腺がんや副腎腫瘍を発生することになります。

2012年には肺がんの一部で融合型 *RET* 遺伝子が検出され、肺がん発症にも関与していることが明らかになりました。

### ● 多発性内分泌腫瘍症 2 型における *RET* 遺伝子診断

多発性内分泌腫瘍症 2 型の家系では 50% の確率で *RET* 遺伝子の変異が親から子に伝わります。出生後、早期に変異 *RET* 遺伝子の保因者であるかどうか確定できれば、早期治療が可能になり、がんによる死亡を防げることになります。

多発性内分泌腫瘍症 2 型では *RET* 遺伝子の特定の部位に変異が検出できるため、早期の遺伝子診断がほぼ 100% 可能であり、遺伝性がんの中で遺伝子診断が最も推奨されている疾患です。欧米においては *RET* 遺伝子の変異が見つかり、多発性内分泌腫瘍症 2 型で発生する甲状腺がんによる死亡を防ぐため、多くのケースで 5-6 歳までに予防的甲状腺全摘術が行われています。日本では甲状腺がんの悪性度が欧米に比べ低いと考えられており、早期の予防的甲状腺全摘については議論があるところです。

### ● *RET* タンパクを標的とした治療薬の開発

*RET* タンパクはチロシンというアミノ酸をリン酸化する酵素活性を持っており、この酵素活性（チロシンキナーゼ活性とよばれる）が上昇することにより細胞のがん化を引き起こすことが知られています。よってこの酵素活性を阻害する薬剤を開発し、がんの治療を目指しています。すでに数種類の薬剤が開発され、臨床研究が進んでおり、その有効性が期待されているところです。

### ● これから

がんは病理学者が日常診断の中でもっとも多く目にする病気です。顕微鏡をのぞきながらがん細胞がなぜ正常とはかけ離れた異常な形をし、また体の中で自由勝手にふるまうのか疑問に思い、そのなぞを解き明かしたいと思っています。顕微鏡で観察されるがんの形態から新たな研究テーマを見つけ、研究を展開し、ひいては診断・治療に役立つ成果があげられることが私たち病理学者の目標です。

第 90 回日本病理学会 宿題報告（平成 13 年日本病理学賞）

「*RET* 癌原遺伝子の病理学」