

町医者だより

<発行・お問合せ先>

おおわだ内科呼吸器内科

院長 大和田 明彦

市川市南八幡4-7-13

シャポール本八幡2階

JR本八幡駅南口(シャポール改札口)

2分ミスタードーナツ並び

ヘアサロンAsh向かいビル2階

電話 047-379-6661

おおわだ
内科
呼吸器内科

令和05年10月号

RET遺伝子異常

Rearranged during transfection(RET)遺伝子は、染色体10番長腕に位置する癌原遺伝子です。今回はこの遺伝子異常のお話で、30年にわたる研究が治療薬として結実した一例です。

2つのRET遺伝子異常

一つ目はRET遺伝子変異です。多発性内分泌腫瘍症2型(Multiple Endocrine Neoplasia type 2: MEN2)は、甲状腺、副腎、副甲状腺などに腫瘍を発生する遺伝性の疾患です。MEN2は、RET遺伝子の変異によって起こることが1993年に判明しました。RET遺伝子に通常の遺伝子配列とは異なる配列の変化があるとこの遺伝子の指令で作られるタンパク質(チロシンキナーゼ受容体)に異常をきたし、MEN2を発症することがわかりました。MEN2は、常染色体優性遺伝という遺伝形式により遺伝します。患者さんの子供に50%の確率で同じ体質が受け継がれるためRET遺伝子の変異を検出することで早期に遺伝子診断が可能であるため、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。欧米ではRET遺伝子の変異が見つかり、甲状腺がんによる死亡を防ぐため、5-6歳までに予防的甲状腺全摘術が行われています。

2つ目がRET遺伝子が他の遺伝子と融合して新たなRET融合遺伝子を形成する場合です。このように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、慢性骨髄性白血病の発症に関わるBCR-ABL融合遺伝子が有名ですが、甲状腺髄様癌や甲状腺乳頭癌においてRET遺伝子変異や遺伝子融合があることがすでに知られていました。2012年に肺癌においてもRET融合遺伝子が発見されました。肺癌において、融合しやすいパートナー遺伝子の一つが細胞内輸送にかかわるタンパク質で、モータータンパク質のキネシンとダイニンでお馴染みのキネシン・ファミリーメンバー5B(KIF5B)です。RETタンパクはチロシンをリン酸化する酵素活性を持っており、この場合も、先に述べたようにチロシンキナーゼ活が上昇することによって細胞のがん化を引き起こします。2020年にこの融合遺伝子を有する非小細胞肺癌に対してRETキナーゼの選択的阻害薬であるセルペルカチニブの高い治療効果が報告され、この結果に基づいて、セルペルカチニブは、2020年5月に米国で、2021年9月に日本でRET融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する治療薬(レットヴィモ®)として承認されました。RET融合遺伝子の頻度は非小細胞肺癌の1~2%とわずかですが、RET阻害薬の高い有効性を考えるとこの融合遺伝子を確実に診断することは意義あることです。