

図2. 人類の移動経路

数字は定住した時期を示す(単位:年)。

(文獻3より引用・改変)

#### IV よくある疾患と 単遺伝子疾患

慢性閉塞性肺疾患(COPD)や気管支喘息など、よくある疾患(common disease)は単遺伝子疾患ではなく多遺伝子疾患なのか? この問いに対する答えは実は明確ではない。疾患の発生に喫煙, アレルゲン, 年齢など多くの因子が関連することは間違いない。しかしながら, 発症に主として関与する遺伝子が複数なのか単数なのか, 複数としても多数なのかごく少数なのか, 現在のところ明確ではない。多くの臨床の医師は, COPDや気管支喘息は多遺伝子疾患とはじめから決めつけているように思われる。しかしながら, 遺伝学では全く逆の方向からのアプローチが進んでいる。Common disease-common variant-common origin 仮説

(よくある疾患は同一の先祖から由来して広がった遺伝子異常が原因である)に基づいた全ゲノム関連解析(whole genome association study; GWAS)である。よくある疾患を, ごく少数の遺伝子が原因であると仮定して行うこのアプローチは, 集団遺伝学的理論にも裏付けられ, 現在疾患遺伝子解析の大きな部分を占めている。この手法がどこまで成功するか目が離せない。

#### V 疾患の成り立ちと 人類のアフリカ起源説

現在の疾患の成り立ちを考えるうえで, 人類の歴史に関する知識は欠かせないものになった。従来, 人類は各地で別々に成立したと考えられてきた。北京原人がアジア人の祖先になり,

ジャワ原人が東南アジア人の祖先になり, それぞれ現在の人類を形成するようになったと考えられていた。しかし, 世界各地のヒトの遺伝子解析より, 現在のこの説はほぼ完全に否定されている。1980年代後半に発表された「ミトコンドリア・イブ」仮説<sup>2)</sup>と, それに続いて行われた遺伝子解析は, 現在のすべての人類は, 20万年ほど前のアフリカの小集団の子孫であることを明確にした。北京原人, ジャワ原人などはすべて絶滅したのである。

図2に, 遺伝子研究が明らかにした人類の移動経路とその時期を示す<sup>3)</sup>。約5~10万年前にアフリカを出発した数100名程度のアフリカ人が, 現在のアフリカ以外のすべての人類の祖先である。ヨーロッパへ入った人類と, アジアへ入った人類は中近東で別れ, これ以降別々の歴史を取るようになった。

これを疾患の面から考えてみる。数100人がアフリカからもって出た疾患のうえに、ヨーロッパへ移動する途中で生じた疾患(突然変異による疾患遺伝子)、アジアへ移動する途中で生じた疾患が加わって、現在の疾患が形成された。世界各地に、地域特異性の疾患があることはよく知られている。遺伝的要素の強い地域性の疾患は、人類の移動経路の下流に限局して見出される。ヨーロッパに多い $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症は、ヨーロッパに人類が移動する間に出現した。アジアに向かった人類がその遺伝子をアジアにもち込むチャンスはなかった。アジアでの $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症は、アジアに向かった人類に生じた全く別個の $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症である。

VI

### 稀少疾患は人類の移動の なかでどのように 位置付けられるのか

アフリカから出発して樹枝状に拡大していく人類の移動経路の各部分で、突然変異によって生じた疾患のうち、あるものは集団に拡大し(欧米での $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症、嚢胞性線維症、ヘモクロマトーシス、 $\beta$ サラセミア、東アジアでの下戸など)、あるものは消え去った。この樹枝の末端で生じた稀少疾患を、現在われわれは観察していることになる。稀少疾患は、その症状が特異なために、人類のなかの遺伝子の動きをそのまま示している。同様の遺伝子の動きが、COPDや気管支喘息など、より患者数の多い疾患にもあるに違いない。日本のCOPDとヨーロッパのCOPDは同じものなのか、違うものなのか? 喘息はどうか? サルコイドーシスなどより頻度

の低い疾患は? 稀少疾患はそのような問いを、われわれに投げかけているのである。

#### 文 献

- 1) McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, et al: Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. Nat Rev Genet 2008; 9: 356-69.
- 2) Cann RL, Stoneking M, Wilson AC, et al: Mitochondrial DNA and human evolution. Nature 1987; 325: 31-6.
- 3) Strachan T, Read AP: Human molecular genetics (3rd ed.). New York, Garland Science, 2003.

萩原 弘一

昭和58年 東京大学医学部卒業

現在、埼玉医科大学呼吸器内科教授

専門分野: 呼吸器内科学, 分子腫瘍学

E-mail: hagiwark@saitama-med.ac.jp

## 肺稀少疾患各論②

### — TGF- $\beta$ ファミリーの異常と肺疾患 —

*Abnormality in the TGF- $\beta$  family genes and lung disease*

埼玉医科大学呼吸器内科教授 萩原 弘一 Koichi Hagiwara

#### Key words

TGF- $\beta$  ファミリー, 疾患遺伝子, 原発性肺高血圧症, 遺伝性出血性毛細血管拡張症

#### Summary

TGF- $\beta$  ファミリーシグナル伝達系は、進化上古い時代から保存されているシグナル伝達系で、個体の発達、生体の恒常性維持に不可欠な役割を演じている。この伝達系に属する分子は多数ある。そして変異遺伝子が個体発達、間葉系、血管系に異常をきたす疾患の疾患遺伝子として同定されているものが数多く含まれている。呼吸

器系に関係する疾患として、BMPR2異常による原発性肺高血圧症、ENG および ALK1異常による遺伝性出血性毛細血管拡張症 (Osler-Weber-Rendu 症候群) が挙げられる。間葉系、血管系が関与する疾患では、TGF- $\beta$  ファミリーシグナル伝達系が関与しているか否かを考える必要がある。

#### はじめに

Transforming growth factor (TGF)- $\beta$  ファミリーは33種類のリガンド分子からなる一大タンパクファミリーであり、その受容体などの周辺分子も含めると巨大なシグナル伝達系分子ファミリーを形成している(表1)<sup>1)</sup>。TGF- $\beta$ 、骨形成因子 (bone morphogenic protein; BMP)、増殖分化因子 (growth and differentiation factor; GDF)、activin, inhibin, nodal もこのファミリー

に属する。増殖因子・シグナル伝達系分子のなかには、インターロイキンなど進化のかなり後になって発達、整備されてきたものもあるが、TGF- $\beta$  ファミリーの増殖因子・シグナル伝達系分子は、後生動物、すなわち原生動物を除外した動物種に共通にみられる進化上早期に発達したシステムであり、その機能は非常に多彩である。発生過程では、胚細胞での胚葉分化から始まり、体軸形成、臓器特異的形態形成過程に必須の働きを示す。そして成体では、

細胞増殖、分化、接着、移動、細胞死の制御を通じて個体の恒常性維持に重要な役割を演じている。

TGF- $\beta$  ファミリー分子は、I型・II型受容体と結合してシグナルを細胞内に伝達する。シグナルはSmad分子を介して核内に伝わり、特定種類の遺伝子転写を促進することで作用を現す(図1)。

TGF- $\beta$  ファミリーシグナル伝達系分子が疾患遺伝子であることが判明している疾患は数多い(図1, 表2)<sup>2)</sup>。

表 1. TGF-βファミリーシグナル伝達系分子

	受容体の遺伝子名/タンパク名	リガンド	Receptor Smads
I 型受容体 (type I receptor)	ACVRL1/ALK1	Activin A, BMP-9, TGF-β1, TGF-β3	Smad1, 5, 8
	ACVR1/ALK2	Activin A, BMP-6, BMP-7, MIS, TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3	Smad1, 5, 8
	BMPR1A/ALK3(BMPRIa)	BMP-2, BMP-4, BMP-6, BMP-7	Smad1, 5, 8
	ACVR1B/ALK4	Activin A, GDF-1, GDF-11, Nodal	Smad2, 3
	TGFBRI1/ALK5(TβRI)	TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3	Smad2, 3
	BMPR1B/ALK6(BMPRIb)	BMP-2, BMP-4, BMP-6, BMP-7, GDF-5, GDF-6, GDF-9b, MIS	Smad1, 5, 8
	ACVR1C/ALK7	Nodal	Smad2, 3
	受容体の遺伝子名/タンパク名	リガンド	
II 型受容体 (type II receptor)	ACVR2/Actr II	Activin A, BMP-2, BMP-6, BMP-7, GDF-1, GDF-5, GDF-8, GDF-9b, GDF-11, Inhibin A, Inhibin B	
	ACVR2B/Actr II b	Activin A, BMP-2, BMP-6, BMP-7, GDF-5, GDF-8, GDF-11, Inhibin A, Inhibin B, Nodal	
	BMPR2/BMPRII	BMP-2, BMP-4, BMP-6, BMP-7, GDF-5, GDF-6, GDF-9b	
	AMHR2/MISRII	MIS	
	TGFBR2/TβRII	TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3	
	共役受容体の遺伝子名/タンパク名	結合する因子	
共役受容体 (co-receptor)	TGFBFR3/TβRIII	Inhibin, TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3, BMP-2, BMP-4, BMP-7, GDF-5	
	ENG/Endoglin	Activin A, BMP-2, BMP-7, TGF-β1, TGF-β3	
	CRIPTO/Cripto	GDF-1, GDF-3, Nodal, TGF-β1	
	RGMA/RGMa	BMP-2, BMP-4	
	RGMB/RGMb(DRAGON)	BMP-2, BMP-4	
	HJV/Hemojuvelin(RGMC)	BMP-2, BMP-4	
	リガンド拮抗分子の遺伝子名/タンパク名	拮抗する因子	
リガンド拮抗分子	CHRD/Chordin	BMP-2, BMP-4	
	FST/Follistatin	Activin A, Activin B, Inhibin	
	LEFTY1/Lefty1	Cripto	
	NOG/Noggin	BMP-2, BMP-4, BMP-7	
	SOST/Sclerostin	BMP-2, BMP-4, BMP-6, BMP-7	

TGF-β は多数の分子を有する巨大ファミリーである。受容体、細胞内シグナル伝達を担う Smad も複数種類存在する。

(文献 1 より引用・改変)

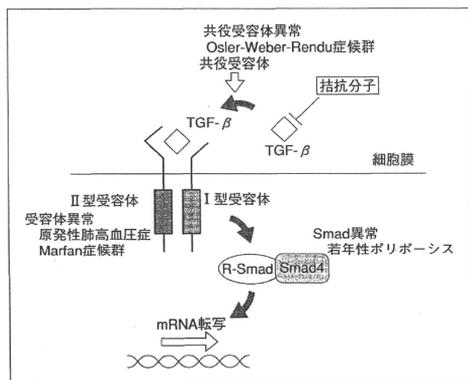


図 1. TGF-βファミリーシグナル伝達系と遺伝疾患  
TGF-βファミリーシグナル伝達系分子異常が原因となっている疾患は多数ある。発生異常、間葉系の異常がみられるものが多い。

表2. TGF-βファミリーシグナル伝達系分子とヒト疾患

疾患の種類・主たる病変部位	日本名	英名	原因遺伝子			
			拮抗分子	リガンド	受容体	Smad その他
心血管系	遺伝性出血性毛細血管拡張症 (Osler-Weber-Rendu 症候群)	Hereditary hemorrhagic telangiectasia			ENG, ACVRL1	Smad4
	Loeys-Dietz 症候群	Loeys-Dietz syndrome			TGFBR1, TGFBR2	
	家族性胸部大動脈瘤	Familial thoracic aortic aneurysm syndrome			TGFBR1, TGFBR2	
	原発性肺高血圧症	Primary pulmonary hypertension			BMPR2, ACVRL1	
結合組織系	Marfan 症候群	Marfan syndrome			TGFBR2	FBN1*
	Shprintzen-Goldberg 症候群	Shprintzen-Goldberg syndrome			TGFBR2	
	Furlong 症候群	Furlong syndrome			TGFBR1	
筋骨格系	Camurati-Englemann 病	Camurati-Englemann disease		TGFβ1		
	進行性骨化性線維異形成症	Fibrodysplasia ossificans progressiva			ACVR1	
	Hunter-Thompson型軟骨異形成症, Grebe 型軟骨異形成症	Hunter-Thompson and Grebe-type chondrodysplasia			GDF5	
	硬結性骨化症	Sclerosteosis	SOST			
	Van Buchem 病	Van Buchem disease	Enhancer for SOST			
	C型短指症	Brachydactyly type C			GDF5	
	A2型短指症	Brachydactyly type A2				BMPR1B
	指節癒合症	Symphalangism	NOGGIN		GDF5	
生殖系	早発卵巣不全	Premature ovarian failure			BMP15, INHA	
	ミューラー管遺残症	Persistent Müllerian duct syndrome			MIS	AMHR2
発育障害	内臓錯位	Situs Ambiguus	LEFTY1		NODAL	
	口唇口蓋裂	Cleft lip and palate			TGFβ2, TGFβ3	
代謝系	遺伝性ヘモクロマトーシス	Hereditary hemochromatosis			HJV	
	若年性ヘモクロマトーシス	Juvenile hemochromatosis				
遺伝性悪性腫瘍	若年性ポリポシス	Juvenile polyposis			BMPR1A, ENG	Smad4
	遺伝性非ポリポシス大腸癌	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer			TGFBR2	
	Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群	Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome			BMPR1A	
	Cowden 病	Cowden syndrome			BMPR1A	

TGF-βファミリーシグナル伝達系分子の異常は多彩なヒト疾患の原因となる。

\*FBN1 (fibrillin) : TGF-β結合タンパクを安定化させて TGF-β機能を阻害

(文献2より引用・改変)

TGF-βの機能を反映し、間葉系、結合組織系の発生異常、機能異常を示す疾患が多い。たとえば、進行性骨化性線維異形成症 (fibrodysplasia ossificans progressiva ; FOP MIM 135100) は最近マスコミで取り上げられ注目を集めた疾患であるが、全身の結合組織

が徐々に骨化して体動ができなくなるという特異な症状を示す。ACVR1のR206H (617G→A)ヘテロ変異が原因となって発症する<sup>9)</sup>(図2)。また、血管系の異常が主症状となっている疾患も多い。原発性肺高血圧症(primary pulmonary hypertension ; PPH MIM

178600)、遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia ; HHT MIM 600376, Osler-Weber-Rendu 症候群 MIM 187300)、Marfan 症候群 (MIM 154700) などである。類似の臨床症状が異なる分子の変異で起こっているものもある。Mar-

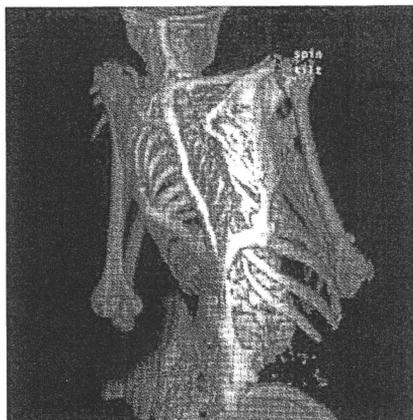


図2. 進行性骨化性線維異形成症  
全身の結合組織に異常な骨化が起こる。

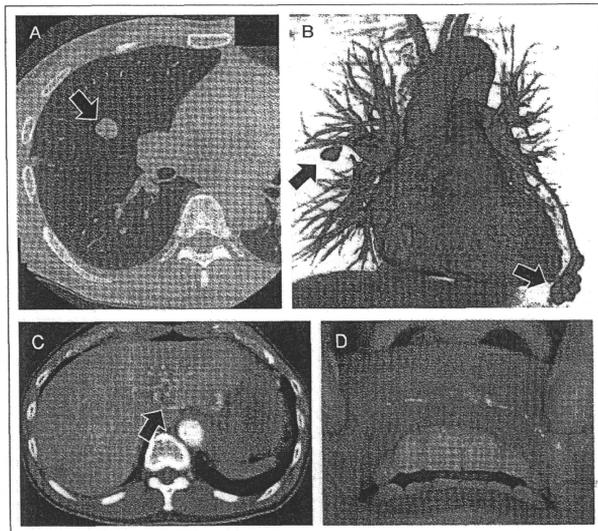


図3. 遺伝性出血性毛細血管拡張症

A: 胸部CT。矢印部に肺動脈瘻がみられる。B: 胸部3D-CT。右S3, 左S5に動脈瘻がみられる。C: 腹部の動脈脈の拡張および蛇行。動脈早期相にもかかわらず肝静脈が造影されている。D: 口腔粘膜の毛細血管拡張。

(虎の門病院 岸一馬先生症例)

fan 症候群の一部は FBN1 変異が原因であり、一部は TGFBR2 変異が原因である。また、PPH の一部は BMPR2 変異が原因であり、一部は ACVRL1 変異が原因である HHT2 に合併して発症する(表2)。

これらのうち、呼吸器疾患領域で遭遇することの多い疾患は、PPH と HHT (Osler-Weber-Rendu 症候群) と思われる。その両者に関して記載する。

### I PPH<sup>(16)</sup>

PPH は、筋線維芽細胞と平滑筋細胞の増殖による小肺動脈の構造改変が起こり、そのため肺血管抵抗が上昇し、肺動脈圧の上昇、右心不全をきたす疾患である。100万人に年間1~2人発症し、数%の患者に家族内発症がみられる。本疾患は20~30歳代に多く発症し、男女比は約1:2.6である。未治療例の平均生存期間は約3年とされる。

孤発性 PPH 患者の40%、家族性 PPH 患者の70%に BMPR2 の変異が認められる。常染色体優性遺伝であるが、遺伝子の浸透率に男女差があり、患者男女比は1:1とまらない。

予後は悪く、診断時より数年で死亡する。近年プロスタサイクリン(PGI<sub>2</sub>)による血管拡張療法の延命効果が示され、中心的な治療法となった。軽症例では PGI<sub>2</sub> 経口投与、重症例では PGI<sub>2</sub> 持続静注療法や肺移植が行われる。

### II HHT (Osler-Weber-Rendu 症候群) (図3)<sup>(17)</sup>

HHT は血管の異形成を特徴とする常染色体優性遺伝疾患である。皮膚、

粘膜, 内臓(肺, 脳, 肝臓など)の毛細血管拡張による微小血管腫と, 反復性の出血(鼻出血, 消化管出血)を主徴とする。責任遺伝子の浸透率は高く, ほとんどの保因者が本症を発症する。しばしば動静脈瘻を合併し, 重要な死亡原因となる。肉眼的肺動静脈瘻の30%が本症によるとされる。疾患遺伝子としてENG, ALK1が同定されており, それぞれの変異を有するHHTをHHT1, HHT2と称する(表1)。HHT1, HHT2でHHT患者全体の80%を占める。肺動静脈瘻患者のほとんどはHHT1である。ENG変異の浸透率は高く, ENG変異を有する個人はほぼ100%の確率でHHT1を発症する。HHT2は浸透率がより低く, 発症がより遅く, 肝疾患合併症がより強い。遺伝子異常は機能喪失性異常である。患者はヘテロ結合なので, 正常の遺伝子を1コピー有する。しかし1コピーのみでは十分な正常遺伝子機能が得られず(ハプロ不全)発症する。HHTの血管病変は後毛細管小静脈の拡張で, 血管内皮細胞のENG, ALK1の機能不全がその原因と考えられている。

以上, TGF- $\beta$ ファミリーシグナル伝達系の異常が引き起こす疾患に関して概説した。TGF- $\beta$ ファミリーは多彩な機能を有するため, さまざまな疾患を引き起こす。特に間葉系, 血管系細胞が関与する疾患におけるTGF- $\beta$ の役割は興味深い。TGF- $\beta$ ファミリーシグナル伝達系には, 未同定の疾患関連遺伝子変異があると考えられる。今後の研究の進展が待たれる分野である。

#### 文 献

- 1) Moustakas A, Heldin CH: The regulation of TGFbeta signal transduction. *Development* 2009; **136**: 3699-714.
- 2) Gordon KJ, Blobel GC: Role of transforming growth factor-beta superfamily signaling pathways in human disease. *Biochim Biophys Acta* 2008; **1782**: 197-228.
- 3) Shore EM, Xu M, Feldman GJ, et al: A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Genet* 2006; **38**: 525-7.
- 4) Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al:

Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; **67**: 737-44.

- 5) International PPH Consortium, Lane KB, Machado RD, et al: Heterozygous germline mutations in BMP2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000; **26**: 81-4.
- 6) McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, et al: Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 1994; **8**: 345-1.
- 7) Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, et al: Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet* 1996; **13**: 189-95.

萩原 弘一

昭和58年 東京大学医学部卒業

現在, 埼玉医科大学呼吸器内科教授

専門分野: 呼吸器内科学, 分子腫瘍学

E-mail: hagiwark@saitama-med.ac.jp

## 薬剤性肺障害——日本人における特性

萩原弘一

### ● はじめに

びまん性肺胞障害をきたす薬剤性肺障害は、非常に重篤で致死率の高い病態である。種々の薬剤使用の結果として、さまざまな基礎疾患を有する者に生じる以外に、特に基礎疾患を有しないものにも生じうる。

びまん性肺胞障害をきたす重要な疾患として、特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪があげられる。IPF の経過中に生じる病態だが、類似の病態が IPF 以外の特発性間質性肺炎 (IIPs) 患者、膠原病患者、基礎に肺線維化病変のある肺手術患者にも生じうる。さらに放射線肺臓炎としても類似の病態が起こる。名称からまったく異なる疾患のようだが、①びまん性肺胞障害の結果、致死的な呼吸不全をきたすこと、②日本人に高率にみられ、欧米での頻度、病態が日本と異なる可能性があることなど、病態に不思議に共通点が多い。本稿では、この2つの病態を比較しながら記載する。

### ● びまん性肺胞障害

びまん性肺胞障害 (diffuse alveolar damage : DAD) は、急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) にみられる肺病変として知られている。肺胞隔壁のびまん性肥厚、I型肺胞上皮細胞の壊死、肺胞腔内の硝子膜形成がみられる重篤な障害である。重症肺炎、敗血症など、広範な肺上皮細胞、血管内皮細胞障害をきたす疾患で生じ、集中治療室での管理が必要となる。これとまったく同様の病変が、IPF患者、薬剤服用後の患者の健常肺部分に突然生じることがある。これがIPF急性増悪、DADをきたす薬剤性肺胞障害である。

### ● 特発性肺線維症急性増悪

IPFは慢性に進行する疾患で、蜂巢肺病変と正常肺部分が混在する病理所見が特徴である。この疾患

患者に、数日～数週の経過で、正常肺部分を中心に新たな浸潤影が出現するとともに、急速に呼吸不全が進行するのが急性増悪である (図1)。この概念は日本で提唱された<sup>1)</sup>。IPF急性増悪の臨床診断基準は以下のである。1か月以内に、①呼吸困難の増強、②高分解能 (HR) CT所見で蜂巢肺所見 (すなわち IPF の所見) に加えて新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影、③動脈血酸素分圧低下 (同一条件下で PaO<sub>2</sub> 10 mmHg 以上) のすべてがみられること。明らかな肺感染症、気胸、悪性腫瘍、肺塞栓、心不全は除外する<sup>2)</sup>。

急性増悪には咳、発熱、白血球増多、CRP、LDH、KL-6、SP-A、SP-Dの上昇がみられ、肺感染症とまぎらわしいことがしばしばである。急性増悪は、IPF患者に気管支鏡検査 (経気管支肺生検、気管支肺胞洗浄)、外科手術、放射線治療、特定の薬剤投与を行った場合にもしばしば認められる。治療は、ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1g/日、3日間点滴静注を1週間ごとに1~4回) と、ARDSに準じた人工呼吸器管理である。これに、シクロホスファミド 500 mg/日の点滴静注を1~2週ごとに併用することもある。しかしながら、初回発症の死亡率 80%、小康が得られた場合でも2度、3度と増悪を起こし、6か月程度で死亡することが多い。きわめて重篤、難治性の病態である。

### ● びまん性肺胞障害をきたす薬剤性肺障害

ある種の薬剤は、その服用開始後数日～数か月の間に重篤な薬剤性肺障害をきたす。薬剤性肺障害は、薬剤性間質性肺炎ともよばれることがある。器質化肺炎様、非特異的間質性肺炎様、好酸球性肺炎様など、さまざまな病理所見を示すことがあるが、そのうち最も重篤なものがびまん性肺胞障害をきたす薬剤性肺障害である (図2)。

薬剤性肺障害が注目を浴びたきっかけは、2003年

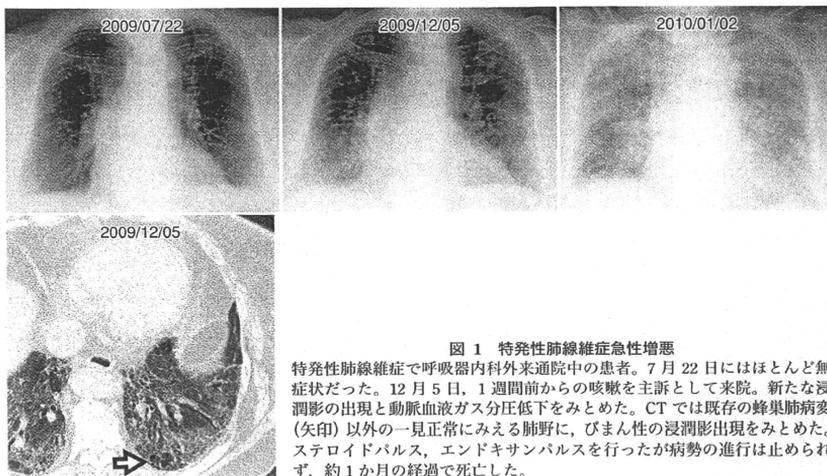


図1 特発性肺線維症急性増悪

特発性肺線維症で呼吸器内科外来通院中の患者。7月22日にはほとんど無症状だった。12月5日、1週間前からの咳嗽を主訴として来院。新たな浸潤影の出現と動脈血液ガス分圧低下をみとめた。CTでは既存の蜂巣肺病変(矢印)以外の一見正常に見える肺野に、びまん性の浸潤影出現をみとめた。ステロイドパルス、エンドキサンパルスを行ったが病勢の進行は止められず、約1か月の経過で死亡した。

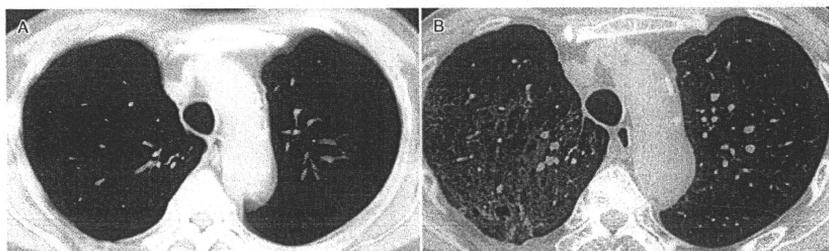


図2 ゲフィチニブによる薬剤性肺障害

ゲフィチニブ投与前(A)。ゲフィチニブ投与開始1週間後(B)。軽い気腫化のみがみとめられた肺野にびまん性のすりガラス陰影が出現している。この後、薬剤性肺障害が進行して死亡した。

に上市されたゲフィチニブ(イレッサ®)投与患者に高率に薬剤性肺障害が生じたことであった<sup>3)</sup>。薬剤性肺障害の頻度は約5%、そのうち約1/10が死亡した。この後もエルロチニブ(タルセバ®)、レフルノミド(アラバ®)、エンブレル(エタネルセプト®)などが薬剤性肺障害を高率に起こすと報告された。どの薬剤がどのような薬剤性肺障害の原因となるかは市販前臨床試験で明確にならず、市販後に大規模に使用されて初めて明らかになったこともあり、薬剤性肺障害が一躍新薬開発上の大きな問題となった。薬剤性肺障害は、症状の軽いものでは薬剤服用中断のみで改善するものもあるが、びまん性肺胞障

害をきたすほど症状が重いものではIPF急性増悪と同様の治療を行う必要がある。だが、IPF急性増悪とは異なり、一度改善した後に薬剤投与なしで再増悪する頻度は高くない。重篤な薬剤性肺障害が起こった場合には、製薬会社への報告が必要である。

### ● 日本人の特性

ゲフィチニブが致死的な薬剤性肺障害を起こすことがわかったのは市販後で、なぜそれが発売前の臨床試験で明らかにならなかったのか、という点が問題となった。ゲフィチニブは海外でも試験が行われており、その副作用報告は製薬会社の本社が収集し

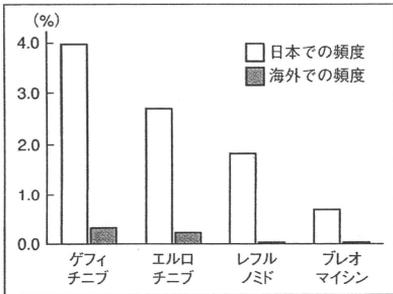


図3 薬剤性肺障害の発症頻度

ていた。そのデータの比較により、ゲフィチニブの薬剤性肺障害の頻度は、日本と世界とで大きな差があることがわかった。欧米では、ほとんど肺障害は認められていなかったのである。これ以降に発売されたエルロチニブ、レフルノミドでも、薬剤性肺障害の発症頻度は日本が非常に高かった(図3)<sup>4)</sup>。この民族差を説明できる因子は現時点でも発見されていない。

日本でコホート調査が行われ、ゲフィチニブによる肺障害の危険因子として、高齢、全身状態悪化、喫煙者、肺線維化の合併などが明らかになった<sup>5)</sup>。これらの危険因子を有する患者にゲフィチニブの投与を避けることで、ゲフィチニブによる薬剤性肺障害の発生率は現在減少してきている。しかしながら、危険因子のまったくない患者に継続して発生していることも見逃せない事実である。

薬剤性肺障害の民族差が明らかになるにつれ、IPF急性増悪の民族差に関しても問題意識が高まってきた。日本では、IPF患者に気管支肺胞洗浄、外科手術、放射線治療を行うことは、急性増悪を高率に起こすため、やむをえない場合にかぎり慎重に行うべき、と考える医師が多い。しかし、欧米ではこれらの手技が特に問題なく行われており、急性増悪も引き起こしていないようである。日本でみられるIPF急性増悪は、日本人(アジア人かもしれないが)に独特のものなのではないか、このような疑問が出てきたのである。欧米にも急性増悪はないわけではない。しかし、頻度、重症度がかかなり違うのではないかと、というのが、日本の呼吸器科医が抱き始めている疑問なのである<sup>6)</sup>。

薬剤性肺障害とIPFはまったく異なる疾患であ

るが、一見正常にみえる肺組織に急速にびまん性肺胞障害が起こるという病変の類似性、さらに欧米人に少なく日本人に高率に認められる地域性から、日本人に高率に認められるなんらかの遺伝因子が存在し、これらの病態に対する「日本人肺の脆弱性」の原因となっているのではないかと、という仮説を立てることができる。

現人類が日本列島に入ったのは約30000年前だが、氷河期が終わって関宮海峡、宗谷海峡、対馬海峡が日本を大陸から隔ててから、日本は遺伝学的に孤立した地域であった。このような地域では、他の地域とは異なる遺伝子が集団内に拡がる可能性がある。「日本人肺の脆弱性」の原因となる遺伝子があるのかないのか。もし、そのような遺伝子が見つかったら、びまん性肺胞障害の危険診断が可能になり、公衆衛生上大きな意味をもつだろう。また、肺の恒常性維持機構の解明に大きな情報となるだろう。

## ● おわりに

以上、薬剤性肺障害とIPF急性増悪に関して記載した。両病態は致死的な経過をたどり、また決してまれてないため、呼吸器学の大きな問題である。果たして民族差があるのか、という疫学的な検討から、そのメカニズムは何か、という生化学的検討まで、今後の精力的な検討が待たれる分野である。

## 文献

- 1) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993; 103: 1808-12.
- 2) 谷口博之, 近藤康博. 特発性肺線維症の急性増悪の新しい診断基準について. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患調査研究班 平成15年度研究報告書. 2004; 114-9.
- 3) Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet* 2003; 361: 137-9.
- 4) Azuma A, Kudoh S. High prevalence of drug-induced pneumonia in Japan. *Jpn Med Assoc J* 2007; 50: 1-7.
- 5) Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1348-57.
- 6) Azuma A, Hagiwara K, Kudoh S. Basis of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in Japanese patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1397-8.

## 肺胞微石症

萩原 弘一\*

### 要 旨

- ・肺胞微石症(PAM: OMIM265100)は、リン酸カルシウムを主成分とする肺胞内微石の出現を特徴とする常染色体劣性遺伝疾患である。
- ・微石は極めて緩徐に成長するが、最終的には多くの肺胞を埋め尽くす。同時に肺胞壁には慢性炎症と線維化が生じる。
- ・小児期に胸部 X 線異常にて発見される症例が多い。
- ・初期は無症状であるが、疾患は緩徐に進行し、患者は中年期以降慢性呼吸不全、肺性心にて死亡する。
- ・世界で 600 例、日本で 110 例が報告されている。
- ・疾患原因は II 型肺胞上皮細胞に特異的に発現している IIb 型ナトリウム依存性リン運搬タンパクの機能欠損である。
- ・患者では同タンパクをコードする SLC34A2 遺伝子に機能欠失型変異を有している。

### 概 論

肺胞微石症(pulmonary alveolar microlithiasis; PAM) (OMIM265100)は、肺胞腔にリン酸カルシウムからなる微小結石が蓄積する常染色体劣性遺伝疾患である<sup>1)</sup>。Pühr<sup>2)</sup>によって命名された後、世界で数百例<sup>3)</sup>、日本は世界最多で最近 60 年で 110 例以上が報告されている<sup>4)</sup>。

肺胞内に層状構造を有する微石が認められる(図 1-A)。他臓器には変化はない。胸部 X 線写真では、多数の微石の陰影の合成像としての著明なびまん性微細小粒状陰影がみられる(図 1-B)。その特徴的な所見は吹雪様陰影(snow storm appearance)、砂嵐様陰影(sand storm appearance)と称される<sup>1)</sup>。微石の大きさは胸部 CT の分解能を下回るため、胸部 CT では微石は個々の陰影ではなく、その集積像、および肺野濃度の上昇

として観察される。また胸膜下、小葉間隔壁、気管支血管束に沿った石灰化、一部濃厚な融合性石灰化を認める(図 1-C)。

一般に、臨床症状は胸部 X 線写真や CT から想像されるより軽度である。日本では、小児期に無症状で偶然、びまん性肺陰影で発見される例が多い。自覚症状は成人後に出現する。初期には呼吸機能障害は軽度の拡散障害のみであるが、疾患の進行とともに著明となり、進行するとプラ、気胸が併発し(図 1-B)、呼吸困難を訴える<sup>4-6)</sup>。中年以降に呼吸不全や右心不全症状が明らかとなる<sup>4-6)</sup>。外国では肺移植実施例もある。

患者の多くは家系に近親婚歴がある。水平発症が明確で、日本の統計では約半数の患者は同胞内に本疾患患者を有する。典型的な常染色体劣性遺伝疾患の発症形式である。最近われわれのグループ<sup>7)</sup>、およびトルコのグループ<sup>8)</sup>により責任遺伝子が判明した。日本で同定された遺伝子変異を示

\*HAGIWARA Koichi 埼玉医科大学呼吸器内科 [〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38]

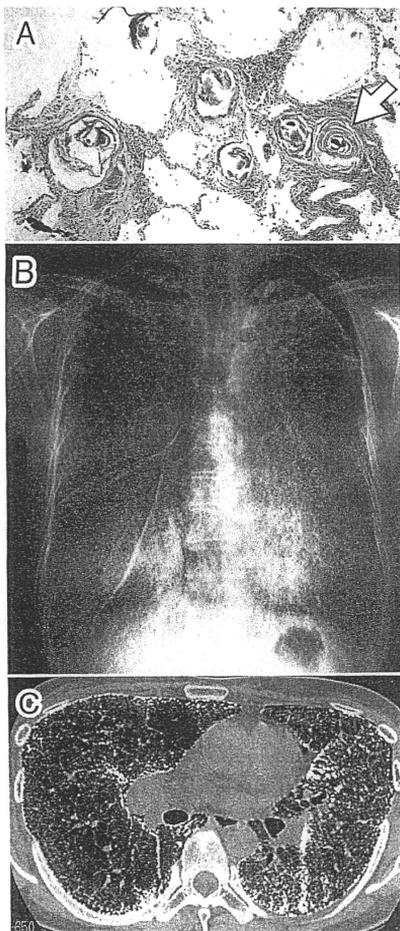


図1 肺胞微石症

- A: 病理組織像 (巻頭カラー参照); 肺胞腔を埋め尽くす微石が認められる (矢印)。微石の層状構造は明確であり、肺胞壁の炎症、線維化を伴う。
- B: 胸部 X線写真; 小粒状陰影は多数の微石の陰影の合成像である。本例では肺尖部の気胸も伴っている。
- C: 胸部 CT 写真; 微石の大きさは胸部 CT の分解能を下回るため、胸部 CT では微石は個々の陰影ではなく、集積像および肺野濃度の上昇として観察される。また胸膜下、小葉間隔壁、気管支血管束に沿った石灰化、一部濃厚な融合性石灰化が認められる。

す(図2)。

責任遺伝子は SLC34A2 というシンボルで呼ばれる遺伝子で、ナトリウムイオンとリン酸イオンを同時に細胞内に運搬するリンの運搬タンパクである。遺伝子自体は 1999 年に同定され<sup>9)</sup>、リン運搬タンパクとしての機能解析は行われていたが、疾患との関連は知られていなかった。リン運搬遺伝子にはいくつかの種類があるが、SLC34A2 は肺で強発現している唯一のリン運搬遺伝子である。肺内では II 型肺胞上皮細胞のみに発現している。

### 日本の SLC34A2 遺伝子異常

現在までに発見された SLC34A2 異常と患者の居住地域を図 3 に示した。同じ遺伝子異常は同一の祖先由来と推定される。

### SLC34A2 機能と肺胞微石症

それでは、なぜ PAM 遺伝子異常が肺胞微石症を引き起こすのであろうか。

肺胞はサーファクタントで覆われているが、サーファクタントの主構成成分はリン脂質である。サーファクタントは II 型肺胞上皮細胞で産生され、II 型肺胞上皮細胞と肺胞マクロファージで処理される<sup>10)</sup>。肺胞マクロファージはサーファクタント由来のリンを処理しなければならないが、おそらく肺胞内へ放出し、それを II 型肺胞上皮細胞が II b 型ナトリウム依存性リン運搬タンパクを用いて除去しているのではないかと想像される。PAM 遺伝子の異常は、このサイクルを破壊させる。肺胞内のリン酸イオン濃度が上昇し、微石が生じるのであろう(図4)。

残念ながら、SLC34A2 の欠失変異はマウスでは致死的で、発生の初期にマウスは体内で死亡する<sup>11)</sup>。ノックアウトマウスを用いた疾患解析は不可能である。このような遺伝子機能の種差はしばしば認められる。種が分離したあと、生体内での遺伝子の役割が変化したことを示している。

肺胞微石症では、肺胞内に蓄積した微石が物理的、化学的刺激により胞隔炎を引き起こし、その

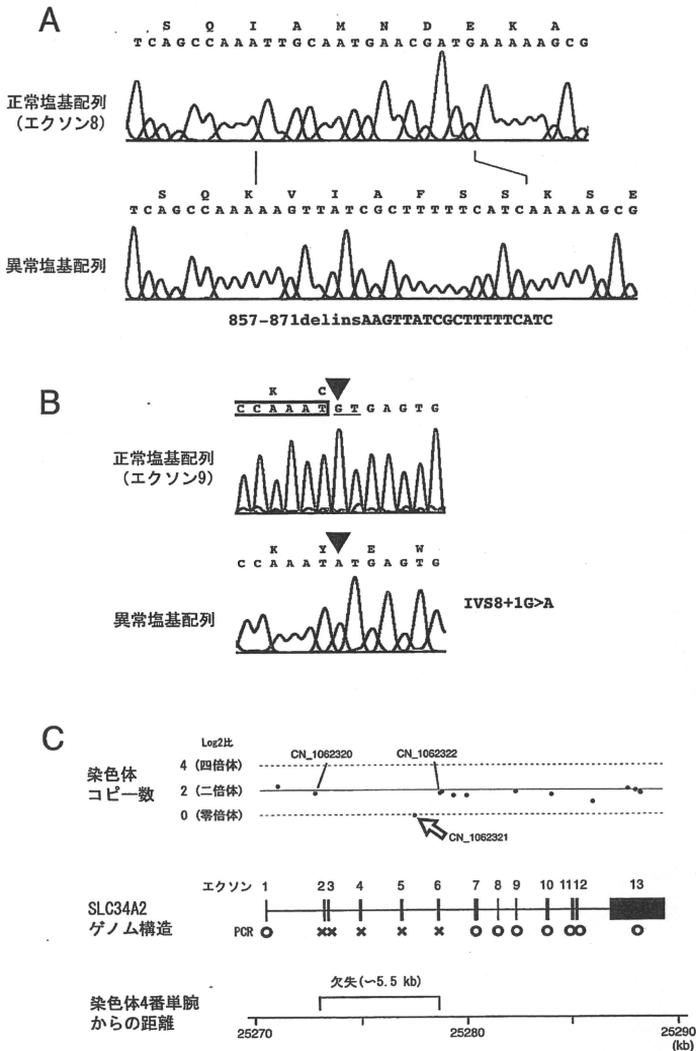


図2 肺腺癌患者での SLC34A2 異常 (巻頭カラー参照)

- A: 患者2名でみられたエクソン8コード領域へのフレーム非保存性の欠失-挿入変異。  
 B: 患者4名でみられたエクソン9のスプライスシグナルのドナー部位の一塩基変異。  
 C: 患者1名でみられたエクソン2~6の欠失。

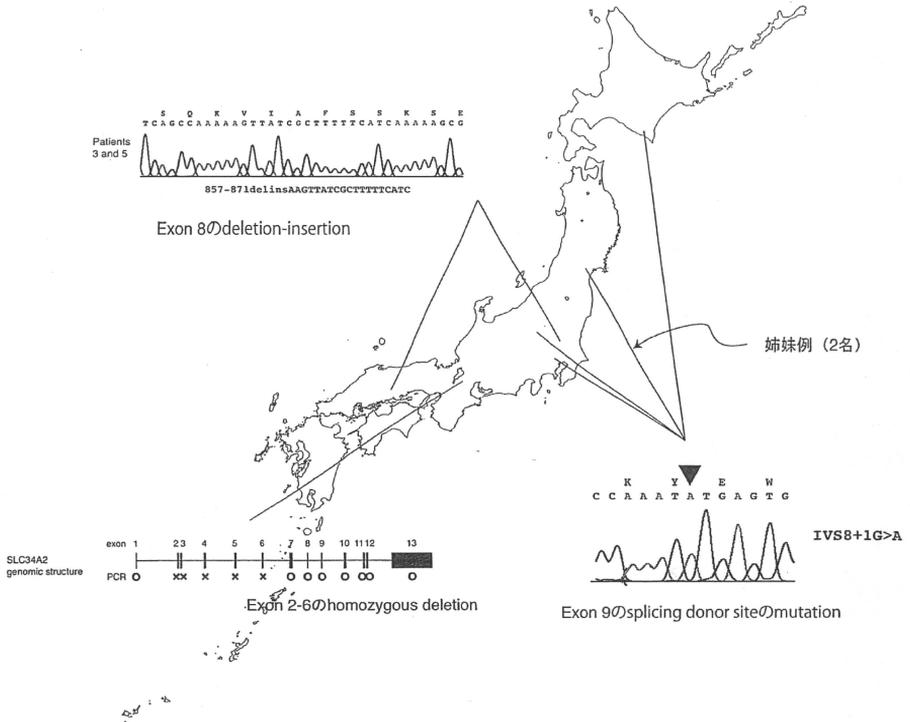


図3 患者出身地域と遺伝子変異 (巻頭カラー参照)

現在までに検査した8名の患者の居住地を遺伝子変異とともに示した。共通の先祖由来と考えられる同一の変異を有する患者が日本の異なる地域で見られる。

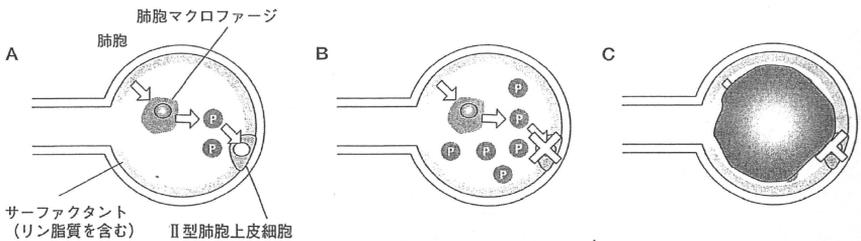


図4 肺胞微石症患者で推定される微石生成機構

- A: 古くなった表面活性物質は肺胞マクロファージによって貪食、分解される。
- B: 分解産物としてリングが放出されるが、SLC34A2異常によりII型細胞はそれを吸収できない。
- C: 肺胞中のカルシウムとリングが結合して微石を生じる。

結果として生じた間質の線維化が直接の原因となつて呼吸不全を引き起こすと考えられる。よつて、① リンの代謝異常の是正、② 胞隔炎の軽減、の二つの面から治療を考慮する必要がある。

① に関しては、肺胞微石症は病変局所でのカルシウム代謝異常が原因と推定された結果、異所性石灰化を防止するとされるエチドロン酸二ナトリウムが試みられてきた<sup>12)</sup>。患者数が少ないこともあり、その効果に関しては症例報告の域を出ない。消化管での過剰なリンを除去するためのイオン交換樹脂がすでに臨床応用されているが、その吸入投与などが治療法の候補となろう。② に関しては、肺胞領域まで到達可能とされる微粒子の吸入ステロイドなどが候補となる。今後はこれらの治療の安全性、効果を検討する必要があると思われる。

#### 文 献

- 1) Sosman MC, Dodd GD, Jones WD, et al : The familial occurrence of pulmonary alveolar microlithiasis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 77 : 947-1012, 1957
- 2) Puhr L : Mikrolithiasis alveolaris pulmonum. *Virchows Arch Path Anat* 290 : 156-160, 1933
- 3) Mariotta S, Ricci A, Papale M, et al : Pulmonary alveolar microlithiasis : Report on 576 cases published in the literature. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 21 : 173-181, 2004
- 4) Tachibana T, Hayashi S, Jokoh T, et al : Diagnosis and management of pulmonary alveolar microlithiasis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 18(Suppl 1) : 58, 2001
- 5) 立花暉夫 : 解説 肺胞微石症. *呼吸* 12 : 300-306, 1993
- 6) 立花暉夫 : 特集 稀少呼吸器疾患をめぐる最近の話題 肺胞微石症. *呼吸器科* 5 : 99-105, 2003
- 7) Huqun, Izumi S, Miyazawa H, et al : Mutations in the SLC34A2 gene are associated with pulmonary alveolar microlithiasis. *Am J Respir Crit Care Med* 175 : 263-268, 2007
- 8) Corut A, Senyigit A, Ugur SA, et al : Mutations in SLC34A2 cause pulmonary alveolar microlithiasis and are possibly associated with testicular microlithiasis. *Am J Hum Genet* 79 : 650-656, 2006
- 9) Feild JA, Zhang L, Brun KA, et al : Cloning and functional characterization of a sodium-dependent phosphate transporter expressed in human lung and small intestine. *Biochem Biophys Res Commun* 258 : 578-582, 1999
- 10) Poelma DL, Ju MR, Bakker SC, et al : A common pathway for the uptake of surfactant lipids by alveolar cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 30 : 751-758, 2004
- 11) Shibusaki Y, Etoh N, Hayasaka M, et al : Targeted deletion of the type IIb Na(+)-dependent Pi-co-transporter, NaPi-IIb, results in early embryonic lethality. *Biochem Biophys Res Commun* 381 : 482-486, 2009
- 12) Gocmen A, Toppare ME, Kiper N, et al : Treatment of pulmonary alveolar microlithiasis with a diphosphonate—preliminary results of a case. *Respiration* 59 : 250-252, 1992

## 特集 呼吸器疾患と分子標的治療

### 肺癌に対する分子標的治療\*

萩原 弘一<sup>1</sup>

#### はじめに

国民衛生の動向2009年版によると、2007年の部位別悪性新生物死亡数での肺癌死亡数は65,608名、男性・女性双方で、わが国の癌死因トップとなった。全死亡数の6%、すなわち日本国民の17人に1名が肺癌で亡くなっている。

肺癌の特徴は、罹患数対死亡数0.75という予後の悪さにある。発見された時点で2/3の患者がすでに領域リンパ節以上の転移を有する<sup>1)</sup>。さらに、Ia期、Ib期という早期に発見され手術した症例でも、5年生存率が79.2%、60.1%(病理病期に基づいた数字)と他臓器癌と比較して低い(図1)<sup>2)</sup>。Ia期とIb期に20%近い差がみられることは、手術可能な肺癌でも早期から不顕性の遠隔転移を求めていることを示している。早期発見、早期治療という単純な戦略では、肺癌の治療成績を著明に向上させることは難しい。

肺癌はタバコ病と言われる。これは一面の真実だが、一面誤りでもある。肺癌患者のうち喫煙が原因と考えられる患者の割合は、男性で67~72%、女性で15~16%とされている<sup>3)</sup>。喫煙を完全に根絶するのが肺癌対策の第一歩だが、完全に根絶しても肺癌の半数は残る。肺癌を解決していくためには、禁煙の励行とともに、喫煙と関連しない肺癌に対する治療戦略を立てて行くことが不可欠である。

#### 肺癌

肺癌は非小細胞肺癌と小細胞肺癌とに分けられる。非小細胞肺癌は、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌に分類される。このうち、喫煙と明確な関連があるのは小細胞肺癌と扁平上皮癌であり、喫煙が根絶できれば、この2種類の肺癌は激減すると想定される。

小細胞肺癌はごく早期から転移するため、手術対象となる症例は限られる。しかしながら、化学療法感受性、放射線療法感受性が高く、両治療の効果は高い。原発巣と転移リンパ節全体を一つの放射線照射野でカバーできる臨床病期の小細胞癌を限局型(limited disease)と称し、同時放射線化学療法により約30%の患者で治癒が期待できる。なるべく早い時期に1日2回の加速過分割照射(accelerated hyperfractionated radiotherapy)を行うと効果が高い。以前の教科書では小細胞肺癌の治癒率はほぼ0%とされていたことを考えると、近年の治療の進歩は目覚ましい。病巣が限局型以上に広がった進展型(extensive disease)では、現時点でも治癒率はごく低い。進展型では、延命を期待して化学療法を行うことになる。小細胞肺癌は高率に中枢神経に転移するため、原発巣が十分にコントロールできた症例では全脳照射が行われる。全脳放射線照射は、限局型でも進展型でも延命に寄与する<sup>4)</sup>。

\* Molecular Targeting Therapy to Non-small Cell Lung Cancer

<sup>1</sup> 埼玉医科大学呼吸器内科(〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38) Koichi Hagiwara: Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical University

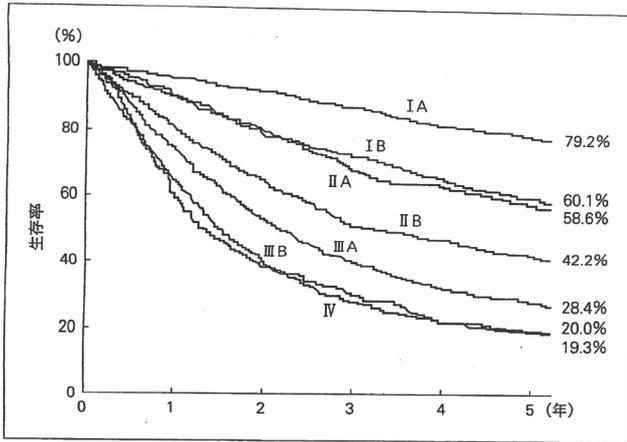


図1 肺癌切除術の病理病期別術後生存曲線(文献<sup>2)</sup>より引用)

扁平上皮癌は非小細胞肺癌の一つであるが、新たに開発された抗癌剤に抵抗性であったり(pemetrexed)<sup>5)</sup>、高頻度の咯血のため適応にならなかつたり(bevacizumab)<sup>6)</sup>するため、他の非小細胞肺癌と比較して治療法が限定される。扁平上皮癌は喫煙者に多くみられるため、低肺機能が原因で手術適応に限られることも多く、それが予後改善の阻害要因の一つになっている。治療の面から、非小細胞肺癌を扁平上皮癌と非扁平上皮癌とに分類することもある。扁平上皮癌の根絶には、新たな治療法を開発するよりも、禁煙を徹底することが近道となろう。

腺癌は、非小細胞肺癌のうち最も進歩の著しい癌である。新たな分子生物学的知見が次々と得られ、有効な治療が開発されている。以前、腺癌の患者数は扁平上皮癌と同程度だった。具体的な数字を挙げることはできないが、近年は明らかに扁平上皮癌より多くなっていると感じている施設が多い。腺癌は、喫煙と関連がないと考えられるものが多いため、禁煙を徹底するだけでは根絶できない。有効な治療法を開発するために、将来にわたって積極的に研究を進めていく必要がある。

大細胞癌は雑多な種類の肺癌の集合体である。そのため研究の対象となりにくい。他の癌との比較により性格付けが行われていく癌と思われる。

#### 癌遺伝子と癌抑制遺伝子

癌遺伝子は、その機能亢進により異常な細胞増殖を引き起こす遺伝子を総称し、癌抑制遺伝子は、その機能喪失により異常な細胞増殖を引き起こす遺伝子を総称する。説明には、細胞増殖を車の暴走に例えるモデルがよく使用される。癌遺伝子の機能亢進はアクセルが戻らない状態に、癌抑制遺伝子の機能喪失はブレーキの効かない状態に例えられる(図2)。

肺癌で異常を来している代表的な癌遺伝子はEGFR, K-RAS, EML4-ALKである。これらの遺伝子に異常がみられるのは腺癌が多い。癌遺伝子は正常細胞に存在し、正常細胞の機能維持に不可欠の役割を演じている。しかし、特定部位に特定の変異が起こると機能亢進、機能変化が起こり、細胞分裂、細胞生存が不適切に増強された状況になる。そして、制御を失った細胞が自律的に増殖し、癌が発生する。

肺癌で異常がみられる代表的な癌遺伝子はp53である。肺癌では、非小細胞肺癌、小細胞肺癌双方で、約半数にp53の変異が認められる。正常のp53が存在する細胞では、放射線や化学物質でDNAに著しい損傷を受けるとアポトーシス(プログラムされた細胞死)が誘導され、細胞は生



図2 p53 癌抑制遺伝子変異

p53 遺伝子変異は p53 の様々な部位に起こるが、蛋白の中央部、DNA 結合部位に起こることが多い。多くの場合、遺伝子変異により p53 の機能が失われ、その結果として癌が発生すると考えられている。

体から除去される。p53 変異を有する細胞では、アポトーシス機能の損傷により DNA 損傷を有する細胞が生存を続ける。そして多数の遺伝子異常が蓄積し、癌が発生すると考えられている。

一つの細胞の中で、変異 EGFR 遺伝子、変異 K-RAS 遺伝子、EML4-ALK 融合遺伝子などの癌遺伝子と p53 癌抑制遺伝子の変異のどちらが早く生じるのか分かれば、発癌における癌遺伝子、癌抑制遺伝子の役割分担を知ることができることになる。アポトーシス機能の喪失が重要ならば、p53 が先に変異すると想像される。しかしながら、発癌のごく初期をとらえるのは難しく、順序は未だ明確ではない。

### 日本人肺癌の癌遺伝子

肺癌では、いくつかの強力な癌遺伝子のうち一つに変異を有することが多い(図3)<sup>7)</sup>。変異癌遺伝子は排他的であり、一つの癌遺伝子に変異がある細胞は他の癌遺伝子に変異を持たない。これは、一つの癌遺伝子変異が起これば発癌に十分であり、他の癌遺伝子変異を追加する必要がないことを示している。また、これらの癌遺伝子変異を有する細胞では、細胞増殖・細胞生存が変異癌遺伝子機能に大きく依存している。したがって、変異癌遺伝子機能を抑制すると、増殖停止・細胞死を起こす。このような現象を癌遺伝子依存(onco-

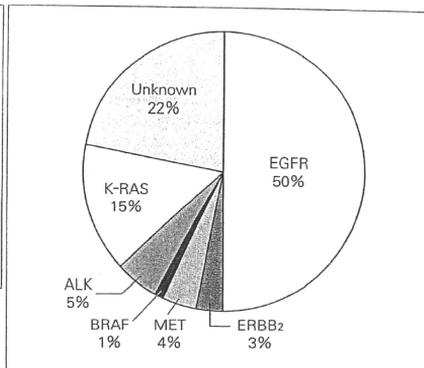


図3 日本人肺癌における癌遺伝子変異

それぞれの癌遺伝子変異は排他的であり、一つの肺癌には一つの癌遺伝子変異しか存在しない。(文献<sup>7)</sup>より引用)

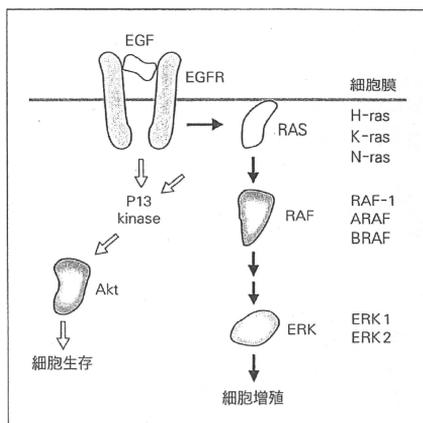


図4 EGFR と RAS の周囲のシグナル伝達経路 Akt を経るシグナルは生存シグナルと呼ばれる。

gene addiction) と称する<sup>8)</sup>。癌遺伝子依存の状態にある細胞では、依存している癌遺伝子機能のみの抑制で大きな抗腫瘍効果が期待できる。これが、現在の分子標的治療の大きな理論的支柱になっている。

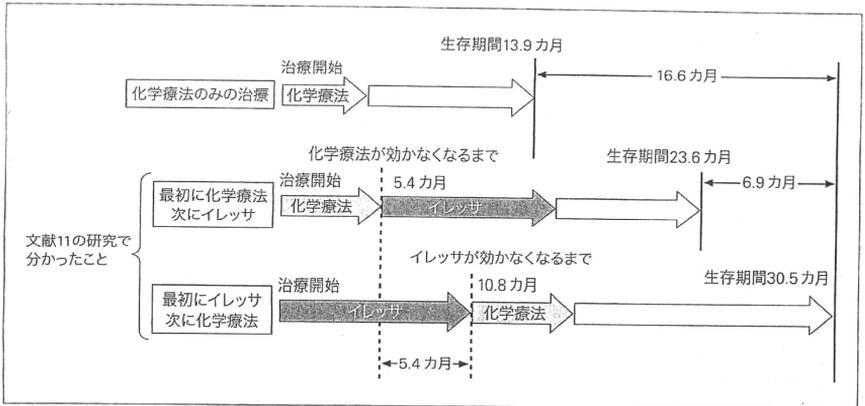


図5 EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者の治療経過

それぞれの「薬剤が効かなくなるまで」は無増悪生存期間(progression free survival; PFS)のことである。患者説明時にはこのほうが分かりやすい。(文献<sup>11)</sup>プレスリリース説明図より)

### EGFR 遺伝子変異

EGFR 遺伝子変異は、日本人肺癌で最も高頻度に見られる癌遺伝子変異である。EGFR は、正常細胞では増殖シグナル、生存シグナルを伝達する役目を果たしている。EGFR 周辺のシグナル伝達経路を簡略化して図4に示す。EGFR は RAS と密接に関連する位置に存在する。EGFR 遺伝子変異のうち最も高頻度に見られる変異は L858R と exon 19 欠失の2種類である<sup>9)</sup>。EGFR 遺伝子変異が起こると、図中のシグナル、特に Akt を通る生存シグナルが異常に活性化され、アポトーシス機能が抑制される。その結果、通常では生存できないほど DNA の損傷している細胞が生存し、発癌につながると考えられる。Gefitinib (イレッサ<sup>®)</sup>) は、変異 EGFR 遺伝子が発する細胞生存シグナルを効率的に阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する<sup>10)</sup>。

Gefitinib の効率的な使用方法に関しては様々な議論があったが、最近日本から発表された2つの第Ⅲ相試験<sup>11,12)</sup>により標準的な使用方法が確立された(図5)。Gefitinib の効果は変異 EGFR 遺伝子に大きく依存するため、まず EGFR 変異の有無で肺癌を分類し、EGFR 変異を有する肺癌にのみ

gefitinib を投与するのが基本である。EGFR 変異がない場合の gefitinib の有効率は数%程度と考えられ、それらの患者への延命効果は明確ではない。EGFR 遺伝子変異が存在しない患者への gefitinib 投与は、有効性の確立している抗癌剤治療の機会を奪うことになり、薬剤性肺障害の危険性もあるため、初回治療として行うべきではない。EGFR 遺伝子変異がある場合は、なるべく初回治療で gefitinib を使用する。初回治療で使用した場合、化学療法と比較して明らかに良好な生活の質(quality of life; QOL)と、2年半の生存期間中央値が期待できる。初回治療ができない場合でも、可能な限り二次治療で gefitinib を使用する。図5の「化学療法のみ」のパネルは日本の標準的なデータ<sup>13)</sup>を示したものであるが、これと比較して gefitinib を含む治療法の延命効果は明らかである。

### RAS 遺伝子変異

RAS には、N-RAS、H-RAS、K-RAS(NHK と語呂合わせで覚えるとうい)の3種類がある。肺癌では K-RAS の変異が多い。RAS 遺伝子は、アミノ酸の12、13、61番のいずれかに遺伝子変異が起こることにより恒常的に活性化された状態

になり、増殖シグナル、生存シグナルを送り続けるようになる。K-RASの変異は肺腺癌以外に肺癌、乳癌、大腸癌などに認められる。RASの非常に奇妙な点は、RAS阻害剤がRAS変異陽性腫瘍に無効なことである。この理由は現在も明らかになっていないが、RASを介するシグナル伝達経路が複雑に絡み合った複数の経路からなることが原因かもしれない。そして、複数の経路を同時遮断する治療法が模索されている<sup>10)</sup>。RAS変異を有する癌の有効な治療法の探索は、現代腫瘍学の重要なテーマである。

### EML4-ALK 融合遺伝子

血液系の悪性腫瘍では、BCR-ABL, PML-RAR $\alpha$ など、複数の遺伝子が融合して、片方の遺伝子機能を活性化するタイプの融合遺伝子がみられる場合がある。また、癌原性のレトロウイルスでは、このような遺伝子融合によって異常に活性化された癌遺伝子を有するものが多い。しかしながら、上皮系悪性腫瘍では融合遺伝子は稀であると考えられていた。上皮系悪性腫瘍における融合癌遺伝子の報告は、甲状腺癌におけるRET-CCDC6とされるが<sup>19)</sup>、融合遺伝子EML4-ALKが肺癌でも重要な役割を演じていることが判明し、多くの研究者に驚きを持って受け止められた<sup>10)</sup>。EML4-ALKは肺腺癌の5%にみられる(図3)。検出はRT-PCR<sup>17)</sup>、免疫組織染色、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション(FISH)(図6)<sup>18)</sup>で行われる。EML4-ALK陽性肺癌に対してはALK阻害剤が有効であり、先日発表された海外の第II相試験の結果では、奏効率64%、病勢コントロール率90%と、EGFR変異陽性肺癌に対するgefitinibと極めてよく似た大きさの効果が認められた<sup>19)</sup>。さらに延命効果が確認できれば、ALK阻害剤はEML4-ALK陽性肺癌の有効な治療法になると考えられる。

### おわりに

肺癌は、新たな分子生物学的知見が新たな治療に結びつくという、トランスレーショナルリサーチのお手本のような癌となった。EGFR遺伝子変異を通じて、われわれは多くのことを学んだ。全

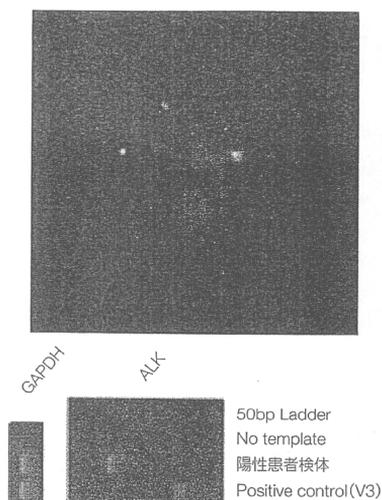


図6 FISHとRT-PCRによるALK融合遺伝子の検出

FISHでは赤と緑の分離したシグナルと重なったシグナルの両方が認められる。RT-PCRでは特異的な大きさのバンドがみられる。両者とも日本で商業検査が可能である。(文献<sup>18)</sup>より引用)

肺癌治療臨床医が分子生物学者となったとも言える。肺癌にはまだまだ重要な分子があるに違いない。そして有効な治療の組み合わせがあるに違いない。日本の肺癌研究者、肺癌治療医は、自分たちが主役となり、それを追い求めて行こうと考えている。

### 文 献

- 1) 大阪府健康福祉部, 大阪府医師会, 大阪府立成人病センター:大阪府におけるがん登録. 第71報. 2008
- 2) 肺癌登録合同委員会:肺癌外科切除例の全国集計に関する報告. 肺癌42:555-566, 2002
- 3) 平成18年度 厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班:有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン, 2006
- 4) Slotman B, Favre-Finn C, Kramer G, et al: Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med 357:664-672, 2007
- 5) Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al: Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with