

日本学士院賞 受賞者 間野博行ひろゆき



略歴	生年	専攻学科学目
昭和五九年	三月	ゲノム医科学・分子腫瘍学
昭和六一年	六月	東京大学医学部第三内科医員
平成元年	五月	米国セントジュード小児研究病院客員研究員
同三年	八月	東京大学医学部第三内科文部教官助手
同四年	九月	博士（医学）
同五年	八月	自治医科大学医学部講師
同七年	六月	自治医科大学医学部助教授
同一二年	四月	自治医科大学ゲノム機能研究部助教授
同一三年	六月	自治医科大学ゲノム機能研究部教授
同二一年	九月	東京大学大学院医学系研究科特任教授
同二五年	四月	東京大学大学院医学系研究科教授
同二八年	四月	国立がん研究センター研究所長（現在に至る）
同三〇年	六月	国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター長（現在に至る）

博士（医学）間野博行氏の「EML4-ALK がん遺伝子の発見とがんゲノム医療の先 導」に対する授賞審査要旨

がんによる死者数は毎年世界で九六〇万人にもおよび、その克服は人類最大の希求の一つであるが、外科治療で完治しない患者に有効な抗がん剤は極めて少ない。間野博行氏は、各がん種における本質的な発がん原因分子を同定し、その機能を抑制する薬剤を開発することこそ、優れた臨床効果を有する抗がん剤開発につながると思した。そこで、独自のがん遺伝子スクリーニング法を開発し肺がん臨床検体を解析したところ、新たながん遺伝子 EML4-ALK を発見することに成功した（原著論文①）。野生型 ALK は受容体型チロシンキナーゼであるが、染色体転座の結果 EML4 と融合すると、恒常的に活性化し強力な発がん原因となるのである。当時、染色体再構成によるがん遺伝子形成は造血器悪性腫瘍か肉腫に限ると信じられており、肺がんにおける融合型がん遺伝子の発見は極めて大きな衝撃をがん研究・がん医療の分野にもたらした。実際、*Nature Medicine* 誌が選ぶ「二〇〇七年の最も重要な一〇の医学発

見」の一つに選ばれている。本発見の結果、同様な融合型チロシンキナーゼの探索が固形腫瘍の世界にもたらされた。さらに、間野氏は EML4-ALK が実際の治療標的として優れていることを、EML4-ALK 発現トランスジェニックマウスを用いて証明し（原著論文②）、がん治療薬としての ALK 阻害剤の道を拓いた。

間野氏らは EML4-ALK 陽性肺がんを診断する手法も開発し、既にその成果はコンパニオン診断法として世界中で用いられている（原著論文③・④・⑤）。これらの間野氏の成果を基に EML4-ALK 陽性肺がんに対する ALK 阻害剤クリゾチニブの臨床試験が始まり、進行期肺がんに対して単剤投与で奏効率が約六割という目覚ましい有効性が証明された。その結果、EML4-ALK の発見から僅か四年後の二〇一一年にクリゾチニブが米国で承認されたのである。これは全てのがん治療薬の開発史上最速のスピードであった。またこのクリゾチニブの臨床試験によって、「肺がん患者全員を対象として、ランダム化比較試験を行う」というような旧来の抗がん剤開発スキームが、「EML4-ALK 陽性がんを遺伝子検査で選別し、陽性患者にのみ臨床試験を行う。その結果の奏効率が五割を超えるようなら、ランダム化比較第三相試験を不要として第一／二相臨床試験の結果だけで速やかに薬事承認する」というパラダイムシフトが世界で起きたのであった。

さらに間野氏は EML4-ALK 陽性肺がんがクリゾチニブに耐性になるメカニズムも世界で初めて発見し（原著論文8）、耐性を生じにくい第二世代の ALK 阻害剤を臨床の場にもたらした。その一つアレクチニブは第一／二相臨床試験で九四％という抗がん薬では想像も出来なかった奏効率を示すことが明らかになり、日米を初め世界中で承認され使用されている。こうして固形腫瘍に対して最も有効な薬剤が間野氏らの一連の研究で肺がん患者にもたらされたのである。

さらに間野氏らは、肺腺がんにおいて融合型 ROS1 チロシンキナーゼ、融合型 RET チロシンキナーゼも発見し（原著論文9）、従来均質と考えられていた肺腺がんが、実は異なった原因遺伝子によるがんの集合体であることを示した。一方、ALK は EML4 と融合し肺がんの原因となるが、NPM1 と融合し悪性リンパ腫を、VCL と融合し小児の腎臓がんを、TPM3/4 と融合して肉腫を生じることが判った。すなわち ALK という一種の酵素が様々ながん、様々なパートナータンパクと融合して活性化され発がん原因となるのである。間野氏は、このように活性化 ALK 依存性に増殖するがんを全て ALKoma と呼ぶことを提唱した（総説論文2）。すなわち、発生臓器と病理型でがんを分類する時代から、臓器を超えて原因遺伝子でがんを分類する時代へと突入したのである。この提言は、どの

臓器のがんであっても患者腫瘍のゲノムを解析しないと最適な治療法が選べない「がんゲノム医療」の時代の到来を告げることになった。さらに間野氏らは、がんゲノム解析の結果見つかる無数の意義不明遺伝子変異（VUS, variants of unknown significance）の機能をハイスループットに解明する新たな手法 MANO 法の開発にも成功し、がんゲノム医療を加速させることに成功している（原著論文17）。またがんゲノム医療で最も重要な、がん遺伝子パネル検査として「Todai OncoPanel」（原著論文18）を独自に開発し、既に東京大学医学部附属病院にて保険収載を目指した先進医療Bを行ったところである。

このように、間野博行氏は、有効な分子標的薬の開発には優れた標的の発見が重要であることを証明し、固形腫瘍にも融合型がん遺伝子が存在することを示しただけでなく、がんゲノム医療を先導したことなど、世界のがん研究・がん医療のパラダイムシフトを牽引した数少ない研究者と言え、その業績は基礎から臨床応用まで多岐にわたる。

主要な著書・論文の目録 著書

1. Mano, H: Chromosomal translocations in lung cancer. In "Chromosomal Trans-

locations and Genome Rearrangements in Cancer" (eds. Rowley, JD, Le Beau, MM, and Rabbits, TH). Springer International Publishing (Switzerland), pp. 403–416, 2015.

参考文献

1. Mano, H: Non-solid oncogenes in solid tumors: *EML4-ALK* fusion genes in lung cancer. *Cancer Sci.*, 99: 2349–2355, 2008.
2. Mano, H: ALKoma: A cancer subtype with a shared target. *Cancer Discov.*, 2: 495–502, 2012.

原稿本文

1. Soda, M, Choi, YL, Enomoto, M, Takada, S, Yamashita, Y, Ishikawa, S, Fujiwara, S, Watanabe, H, Kurashina, K, Hatanaka, H, Bando, M, Ohno, S, Ishikawa, Y, Aburatani, H, Niki, T, Sohara, Y, Sugiyama, Y, and Mano, H: Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*, 448: 561–566, 2007.
2. Takada, S and Mano, H: Profiling of microRNA expression by mRAP. *Nat. Protoc.*, 2: 3136–3145, 2007.
3. Chen, Y, Takita, J, Choi, YL, Kato, M, Ohira, M, Sanada, M, Wang, L, Soda, M, Kikuchi, A, Igarashi, T, Nakagawara, A, Hayashi, Y, Mano, H and Ogawa, S: Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. *Nature*, 455: 971–974, 2008.
4. Choi, YL, Takeuchi, K, Soda, M, Inamura, K, Togashi, Y, Hatano, S, Enomoto, M, Hamada, T, Haruta, H, Watanabe, H, Kurashina, K, Hatanaka, H, Ueno, T, Takada, S, Yamashita, Y, Sugiyama, Y, Ishikawa, Y and Mano, H: Identification of novel isoforms of the *EML4-ALK* transforming gene in non-small cell lung cancer. *Cancer Res.*, 68: 4971–4976, 2008.
5. Soda, M, Takada, S, Takeuchi, K, Choi, YL, Enomoto, M, Ueno, T, Haruta, H,

Hamada, T, Yamashita, Y, Ishikawa, Y, Sugiyama, Y and Mano, H: A mouse model for *EML4-ALK*-positive lung cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 105: 19893–19897, 2008.

6. Takeuchi, K, Choi, YL, Soda, M, Inamura, K, Togashi, Y, Hatano, S, Enomoto, M, Takada, S, Yamashita, Y, Satoh, Y, Okumura, S, Nakagawa, K, Ishikawa, Y and Mano, H: Multiplex reverse transcription-PCR screening for *EML4-ALK* fusion transcripts. *Clin. Cancer Res.*, 14: 6618–6624, 2008.
7. Takeuchi, K, Choi, YL, Togashi, Y, Soda, M, Hatano, S, Inamura, K, Takada, S, Ueno, T, Yamashita, Y, Satoh, Y, Okumura, S, Nakagawa, K, Ishikawa, Y and Mano, H: KIF5B-ALK, a novel fusion oncokine identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clin. Cancer Res.*, 15: 3143–3149, 2009.
8. Choi, YL, Soda, M, Yamashita, Y, Ueno, T, Takashima, J, Nakajima, T, Yatabe, Y, Takeuchi, K, Hamada, T, Haruta, H, Ishikawa, Y, Kimura, H, Mitsuomi, T, Tani, Y and Mano, H: EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N. Engl. J. Med.*, 363: 1734–1739, 2010.
9. Takeuchi, K, Soda, M, Togashi, Y, Suzuki, R, Sakata, S, Hatano, S, Asaka, R, Hamanaka, W, Ninomiya, H, Uehara, H, Choi, YL, Satoh, Y, Okumura, S, Nakagawa, K, Mano, H and Ishikawa, Y: RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat. Med.*, 18: 378–381, 2012.
10. Ng, KP, Hillmer, AM, Chuah, CTH, Juan, WC, Ko, TK, Teo, ASM, Arivarane, PN, Takahashi, N, Sawada, K, Fei, Y, Soh, S, Lee, WH, Huang, JW, Allen, JC, Jr, Woo, XY, Nagarajan, N, Kumar, V, Thalamuthu, A, Poh, WT, Ang, AL, Mya, HT, How, GF, Yang, LY, Koh, LP, Chowbay, B, Chang, CT, Nadarajan, VS, Chng, WJ, Than, H, Lim, LC, Goh, YT, Zhang, S, Poh, D, Tan, P, Seet, JE, Ang, MK, Chau, NM, Ng, QS, Tan, DSW, Soda, M, Isobe, K, Nöthen, MM, Wong, TY, Shahab, A, Ruan, X, Cacheux-Rataboul, V, Sung, WK, Tan, EH, Yatabe, Y, Mano, H, Soo, RA, Chin, TM, Lim, WT, Ruan, Y and Ong, ST: A

- common *BIM* deletion polymorphism mediates intrinsic resistance and inferior responses to tyrosine kinase inhibitors in cancer. *Nat. Med.*, 18, 521–528, 2012.
11. Soda, M, Isobe, K, Inoue, A, Maemondo, M, Oizumi, S, Fujita, Y, Gemma, A, Yamashita, Y, Ueno, T, Takeuchi, K, Choi, YL, Miyazawa, H, Tanaka, T, Hagiwara, K and Mano, H: A prospective PCR-based screening for the *EML4-ALK* oncogene in non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.*, 18, 5682–5689, 2012.
 12. Kawazu, M, Ueno, T, Kontani, K, Ogita, Y, Ando, M, Fukumura, K, Yamato, A, Soda, M, Takeuchi, K, Miki, Y, Yamaguchi, H, Yasuda, T, Naoe, T, Yamashita, Y, Katada, T, Choi, YL and Mano, H: Transforming mutations of RAC guanine triphosphatases in human cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 110, 3029–3034, 2013.
 13. Yoshimi, A, Toyra, T, Kawazu, M, Ueno, T, Tsukamoto, A, Iizuka, H, Nakagawa, M, Nannya, Y, Arai, S, Harada, H, Usuki, K, Hayashi, Y, Ito, E, Kirito, K, Nakajima, H, Ichikawa, M, Mano, H and Kurokawa, M: Recurrent *CDC25C* mutations drive malignant transformation in FPD/AML. *Nat. Commun.*, 5, 4770, 2014.
 14. Fukumura, K, Kawazu, M, Kojima, S, Ueno, T, Sai, E, Soda, M, Ueda, H, Yasuda, T, Yamaguchi, H, Lee, J, Shishido-Hara, Y, Sasaki, A, Shirahata, M, Mishima, K, Ichimura, K, Mukasa, A, Narita, Y, Saito, N, Aburatani, H, Nishikawa, R, Nagane, M, and Mano, H: Genomic characterization of primary central nervous system lymphoma. *Acta Neuropathol.*, 131, 865–875, 2016.
 15. Yasuda, T, Tsuzuki, S, Kawazu, M, Hayakawa, F, Kojima, S, Ueno, T, Imoto, N, Kohsaka, S, Kunita, A, Doi, K, Sakura, T, Yujiri, T, Kondo, E, Fujimaki, K, Ueda, Y, Aoyama, Y, Ohtake, S, Takita, J, Sai, E, Taniwaki, M, Kurokawa, M, Morishita, S, Fukayama, M, Kiyoi, H, Miyazaki, Y, Naoe, T and Mano, H: Recurrent *DLX4* fusions in B cell acute lymphoblastic leukemia of adolescents and young adults. *Nat. Genet.*, 48, 569–574, 2016.
 16. Seki, M, Kimura, S, Isobe, T, Yoshida, K, Ueno, H, Nakajima-Takagi, Y, Wang, C, Lin, L, Kon, A, Suzuki, H, Shiozawa, Y, Kataoka, K, Fujii, Y, Shiraishi, Y, Chiba, K, Tanaka, H, Shimamura, T, Masuda, K, Kawamoto, H, Ohki, K, Kato, M, Arakawa, Y, Koh, K, Harada, R, Morioka, H, Akiyama, M, Kobayashi, R, Deguchi, T, Hashii, Y, Imamura, T, Sato, A, Kiyokawa, N, Oka, A, Hayashi, Y, Takagi, M, Manabe, A, Ohara, A, Horibe, K, Sanada, M, Iwama, A, Mano, H, Miyano, S, Ogawa, S and Takita, J: Recurrent *SP11 (PUL1)* fusions in high-risk pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat. Genet.*, 49, 1274–1281, 2017.
 17. Kohsaka, S, Negano, M, Ueno, T, Suehara, Y, Hayashi, T, Shinada, N, Takahashi, K, Suzuki, K, Takamochi, K, Takahashi, F and Mano, H: A method of high-throughput functional evaluation of *EGFR* gene variants of unknown significance in cancer. *Sci. Transl. Med.*, 9, eam6566, 2017.
 18. Kohsaka, S, Tatsuno, K, Ueno, T, Nagano, M, Shinozaki-Ushiku, A, Ushiku, T, Takai, D, Ikegami, M, Kobayashi, H, Kage, H, Ando, M, Hata, K, Ueda, H, Yamamoto, S, Kojima, S, Oseto, K, Akaike, K, Suehara, Y, Hayashi, T, Saito, T, Takahashi, F, Takahashi, K, Takamochi, K, Suzuki, K, Nagayama, S, Oda, Y, Mimori, K, Ishihara, S, Yatomii, Y, Nagase, T, Nakajima, J, Tanaka, S, Fukayama, M, Oda, K, Nangaku, M, Miyazono, K, Miyagawa, K, Aburatani, H and Mano, H: Comprehensive assay for the molecular profiling of cancer by target enrichment from formalin-fixed paraffin-embedded specimens. *Cancer Sci.*, 110, 1464–1479, 2019.