

**ALK 遺伝子の変異が神経芽細胞腫を引き起こす**

風見 紗弥香

神経芽細胞腫は小児期に最もよくみられる難治性の固形腫瘍である。家族性と散発性があること、*MYCN* 遺伝子の増幅を伴う症例は予後が極めて不良であることなどが知られていたが、発症原因遺伝子は不明であったため有効な治療薬の開発が困難であった。

今回、全ゲノム規模の SNPs (single nucleotide polymorphisms) 解析により、一部の神経芽細胞腫患者では受容体型チロシンキナーゼ *ALK* (anaplastic lymphoma kinase) 遺伝子の増幅や変異が生じていることが 4 つのグループから同時に報告され、*ALK* が神経芽細胞腫の治療標的となる可能性が示唆された。そこでこれら 4 報をまとめて紹介する。

**紹介論文**

- 1) Identification of *ALK* as a major familial neuroblastoma predisposition gene.  
Mossé Y.P. *et al.*, (University of Pennsylvania School of Medicine, USA)  
*Nature* **455**, 930-935 (2008)
- 2) Somatic and germline activating mutations of the *ALK* kinase receptor in neuroblastoma. Janoueix-Lerosey I. *et al.*, (Institut Curie, France)  
*Nature* **455**, 967-970 (2008)
- 3) Oncogenic mutations of *ALK* kinase in neuroblastoma.  
Chen Y., Takita J., Choi Y.L. *et al.*, (The University of Tokyo & Jichi Medical University, Japan) *Nature* **455**, 971-974 (2008)
- 4) Activating mutations in *ALK* provide a therapeutic target in neuroblastoma.  
George R.E., Sanda T., Hanna M. *et al.*, (Harvard Medical School, USA)  
*Nature* **455**, 975-978 (2008)

**要旨**

これまで発症原因遺伝子が不明であった神経芽細胞腫について 4 つのグループにより全ゲノム規模の SNPs 解析が行われた。原発性神経芽細胞腫検体および神経芽細胞腫由来の細胞株を用いた解析から受容体型チロシンキナーゼをコードする *ALK* 遺伝子に複数の変異が見出され、変異点がキナーゼドメインに集中していること、変異型 *ALK* はキナーゼ活性が亢進していることが明らかとなった。また、変異型 *ALK* を導入した NIH3T3 細胞は *in vivo* において腫瘍形成能を示すこと、変異型 *ALK* を有する神経芽腫細胞や *ALK* のリン酸化亢進を伴い野生型 *ALK* を高発現する神経芽腫細胞は *ALK* のノックダウンにより顕著に増殖が抑制されることが明らかとなった。さらに、変異型 *ALK* 発現細胞は *ALK* 阻害剤 TAE684 に感受性を示した。よって、*ALK* は神経芽細胞腫の治療標的になると考えられる。

**参考論文**

- 1) Galkin A.V. *et al.*, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **104**, 270-275 (2007)
- 2) Chiarle R. *et al.*, *Nat. Rev. Cancer* **8**, 11-23 (2008)