がんのMTAP (methylthioadenosine phosphorylase) 欠損研究の経過と、それを利用した個別化医療の現状

鎌谷 直之

ヒトがん細胞の methylthioadenosine (MTA) phosphorylase (MTAP) 欠損症は kamatani 他により 1980 年に細胞株で (kamatani et al. Cancer Res, 1980), 1982 年に初めて in vivo の白血病細胞で (kamatani et al. Blood, 1982) 発見され, MTAP 欠損が, がんの増殖に関係すると報告された。その後, glioma の 75%, 非小細胞肺癌の 31%, 白血病の 10% に完全欠損が見られることが報告された。1994 年に Nobori 他により 9p21 領域の *MTAP* 遺伝子, *CDKN2A* 遺伝子を含むホモ接合欠失がほとんどの MTAP 欠損がん細胞で認められることが示された (Nobori et al. Nature 1994)。網膜芽細胞腫に関係するがん抑制遺伝子 *Rb* は 1986 年に発見された (Friend et al. Nature 1986)。これが, がん抑制遺伝子として認められた根拠として, 生殖細胞系列 (germline) 欠損による家族性網膜芽細胞腫の存在が有る。*MTAP* 遺伝子に関しては長年, 生殖細胞系列の欠損が発見されなかったが 2012 年, Camacho-Vanegas 他により 5 家系の *MTAP* の

生殖細胞系列変異による家族性骨腫瘍の家系が発表された (Camacho-Vanegas et al. Am J Hum Genet 2012)。これにより, *MTAP* が, 最初に発見されたがん抑制遺伝子であることが証明された。

MTAP 欠損細胞株を用いた実験では, MTAP 欠損をターゲットにしたがんの個別化医療の可能性が示唆された (Kamatani et al. PNAS 1983)。即ち MTA の存在下で AMP 合成を阻害すれば, AMP の供給は MTAP の存在下でのみ可能である。その後, AMP 合成の 2 ステップの最初の酵素, Adenylosuccinate synthetase を阻害する alanosine による MTAP 欠損がんに対する個別化治療の第二相試験の結果が発表されている (Kindler Invest New Drugs 2009)。ATP は細胞生存に必須の物質なので, MTAP 欠損はがんの個別化治療にとって理想に近いターゲットになりうる。今後, 細胞膜を通過し AMP 合成を効果的に抑える物質が開発されることが望まれ, MTA の併用も考慮すべきである。