

# News Release



令和8年1月22日

各報道機関文教担当記者 様

## 肺がん治療標的タンパク質の全貌と 阻害薬による構造変化を解明！

金沢大学医薬保健研究域医学系呼吸器内科学／ナノ生命科学研究所（WPI-NanoLSI）の矢野聖二教授、WPI-NanoLSI の古寺哲幸教授、がん進展制御研究所ゲノム生物学研究分野／WPI-NanoLSI の酒井克也准教授らの共同研究グループは、肺がんの代表的な治療標的である EML4-ALK 融合タンパク質の全体構造を、世界で初めて高速原子間力顕微鏡で可視化しました。さらに、その阻害薬によってこのタンパク質の構造が変化し、そのことが抗腫瘍効果の一因となることを初めて明らかにしました。

EML4-ALK 融合遺伝子（※1）は、共同研究者であり現国立がん研究センター理事長の間野博行博士らが 2007 年に発見した肺がんの約 3%に検出される肺発がん遺伝子異常です。この異常遺伝子から作られる EML4-ALK 融合タンパク質により発生した肺がんには ALK キナーゼ阻害薬が劇的な抗腫瘍効果を示すことが知られています。しかし、これまで EML4-ALK 融合タンパク質の全体構造や動態は未解明であり、ALK 阻害薬（※2）が構造にどのような影響を与えるのかも不明でした。

本研究グループは、EML4-ALK 融合タンパク質の精製に世界で初めて成功し、ナノ生命科学研究所が開発している高速原子間力顕微鏡（HS-AFM）（※3）を用いて、その全体構造や動態をリアルタイムで観察することに成功しました。その結果 EML4-ALK 融合タンパク質は、紐状の EML4 と球状の ALK が結合した形態をとり、単体でも存在しますが二量体や三量体（オリゴマー）を形成することが明らかになりました。さらに、ALK 阻害薬（アレクチニブ、ブリグチニブ、ロルラチニブなど）は紐状構造を持つ EML4 の疊み込みを引き起こし、EML4-ALK 融合タンパク質の二量体化および三量体化を抑制することを見出しました。これらの結果から、ALK 阻害薬は ALK キナーゼ活性を抑制するほかに、EML4-ALK のオリゴマー化を抑制することで、抗腫瘍効果を発揮することが示唆されました。

本研究成果は、EML4-ALK 融合タンパク質の構造の全貌を可視化し、ALK 阻害薬の新しい抗腫瘍メカニズムを明らかにしたこと、今後の分子標的薬開発の起爆剤になることが期待されます。

本研究成果は、2026 年 1 月 20 日（現地時間）に米国化学会機関誌『ACS Nano』にオンライン掲載されました。

## 【研究の背景】

肺がんは、年間約 7.5 万人が死亡する、日本におけるがん死亡原因の第一位です。その中で、EML4-ALK 融合遺伝子は、共同研究者である現国立がん研究センター理事長の間野博行博士らが 2007 年に発見した肺がんの約 3% に検出される肺発がん遺伝子異常です。この遺伝子異常によって発生した肺がんには、ALK キナーゼ阻害薬が劇的な抗腫瘍効果を示すことが知られています。

EML4-ALK 融合遺伝子は、微小管関連遺伝子である EML4 とリンパ腫から発見された ALK 遺伝子のそれぞれ一部が融合することで形成されます。その結果、正常では存在しない融合タンパク質が作られます。EML4 部分の長さが異なる 15 種類以上のバリアント（同じタンパク質だがアミノ酸配列が異なるもの）があり（臨床的に頻度の高いものはバリアント 1 とバリアント 3）（図 1）、いずれのバリアントも EML4 の N 末端にある「コイルドコイルドメイン（CC）」と呼ばれる部位で結合し、二量体あるいは三量体（両者をまとめてオリゴマーともいわれます）を形成することで ALK キナーゼが活性化され、細胞ががん化すると考えられてきました（図 2）。

しかし、EML4-ALK 融合タンパク質がどのような形をしているのか？本当にオリゴマー（二量体や三量体）を形成しているのか？また、ALK 阻害薬は ALK キナーゼ活性を抑制することで抗腫瘍効果を発揮すると考えられていますが、EML4-ALK 融合タンパク質の構造に変化を及ぼすのか？などは全く不明でした。

## 【研究成果の概要】

本研究では、EML4-ALK 融合タンパク質を世界で初めて高純度に精製することに成功し、ナノ生命科学研究所の HS-AFM を用いて、その構造と動態をリアルタイムに観察しました。その結果、ALK キナーゼは 3nm ほどの球状構造を、EML4 はそれにつながる細い紐状構造をしていることが明らかになりました。また、この EML4-ALK 融合タンパク質は単量体だけでなく、EML4 の N 末端で結合した二量体や三量体としても存在することが確認されました（図 3、図 4a）。

興味深いことに、ALK 阻害薬（アレクチニブ、ブリグチニブ、ロルラチニブ）を 1 時間処理することにより、二量体や三量体の EML4-ALK 融合タンパク質の割合が減少しました（図 4b）。さらに注意深く観察すると、ALK 阻害薬処理により紐状構造を持つ EML4 の畳み込みが起こり、その長さは縮んでいました（図 5）。この構造変化は、ALK 阻害薬アレクチニブの効果を無効にする ALK キナーゼの耐性変異（G1202R）を導入（図 6a）することによりみられなくなつた（キャンセルされた）一方で、この耐性変異にも有効な ALK 阻害薬ブリグチニブではキャンセルされませんでした（図 6b）。

これらの結果から、EML4-ALK は単量体のほかにオリゴマーとして存在しますが、ALK 阻害薬は ALK キナーゼ活性を抑制するほかに、EML4 部分の畳み込みを起こしてオリゴマー化を抑制することで、抗腫瘍効果を発揮することが示唆されました（図 7）。

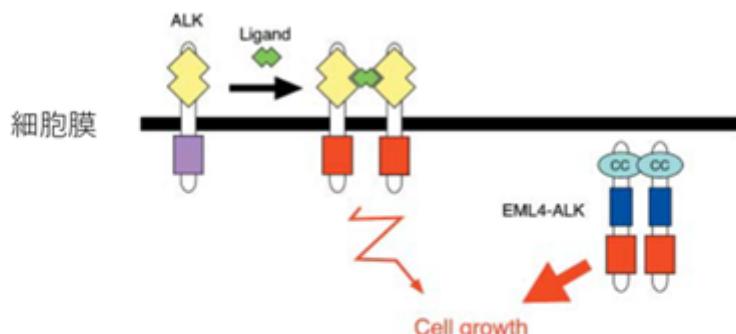
## 【今後の展開】

本研究成果は、EML4-ALK 融合タンパク質の構造の全貌を初めて可視化し、ALK 阻害薬の新しい抗腫瘍メカニズムを明らかにしたことで、今後の分子標的薬開発の起爆剤になることが期待されます。

本研究は、文部科学省世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）共同研究費、金沢大学がん進展制御研究所共同研究費、日本学術振興会科学研究費の支援を受けて実施されました。



図1、EML4-ALK融合蛋白質の主なバリエントと構造



Mano H. Cancer Sci. 2008 Dec;99(12):2349-55. より引用 一部改変

図2、EML4-ALK融合蛋白質による発がんメカニズム

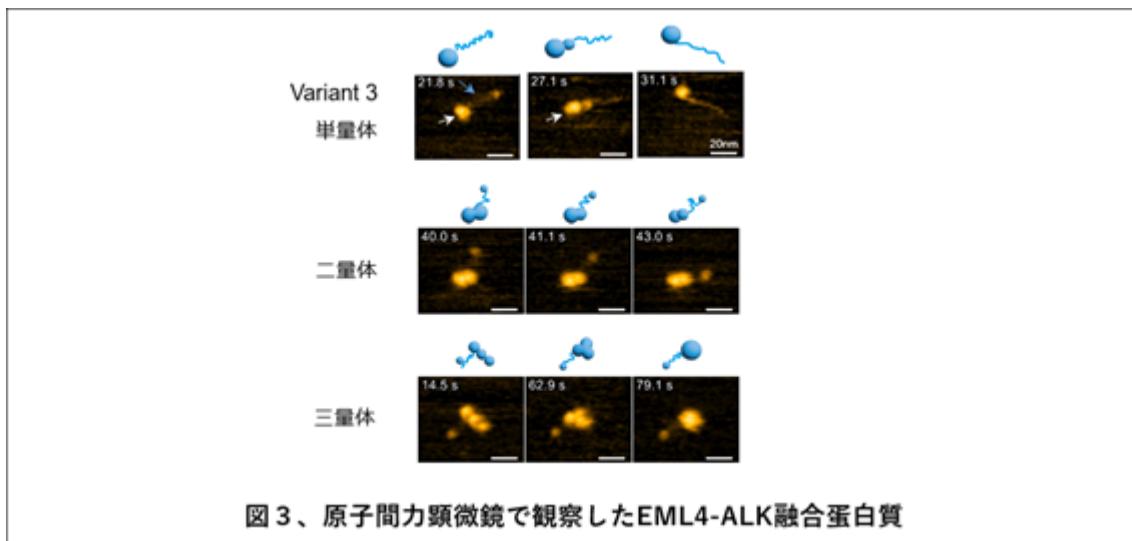


図3、原子間力顕微鏡で観察したEML4-ALK融合蛋白質

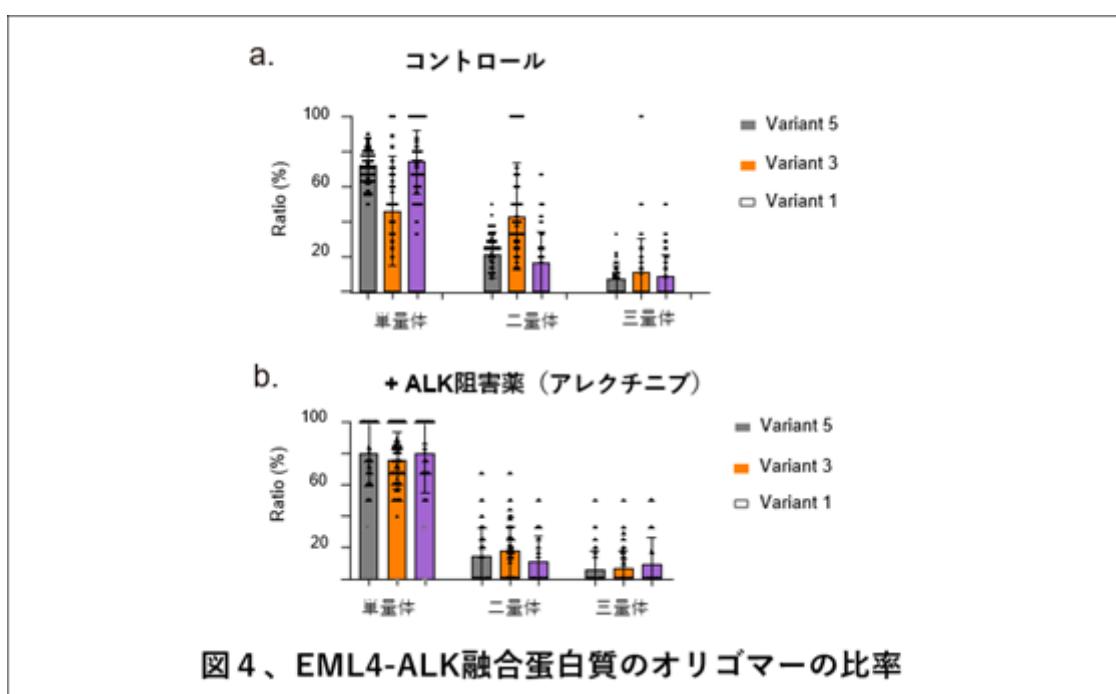


図4、EML4-ALK融合蛋白質のオリゴマーの比率

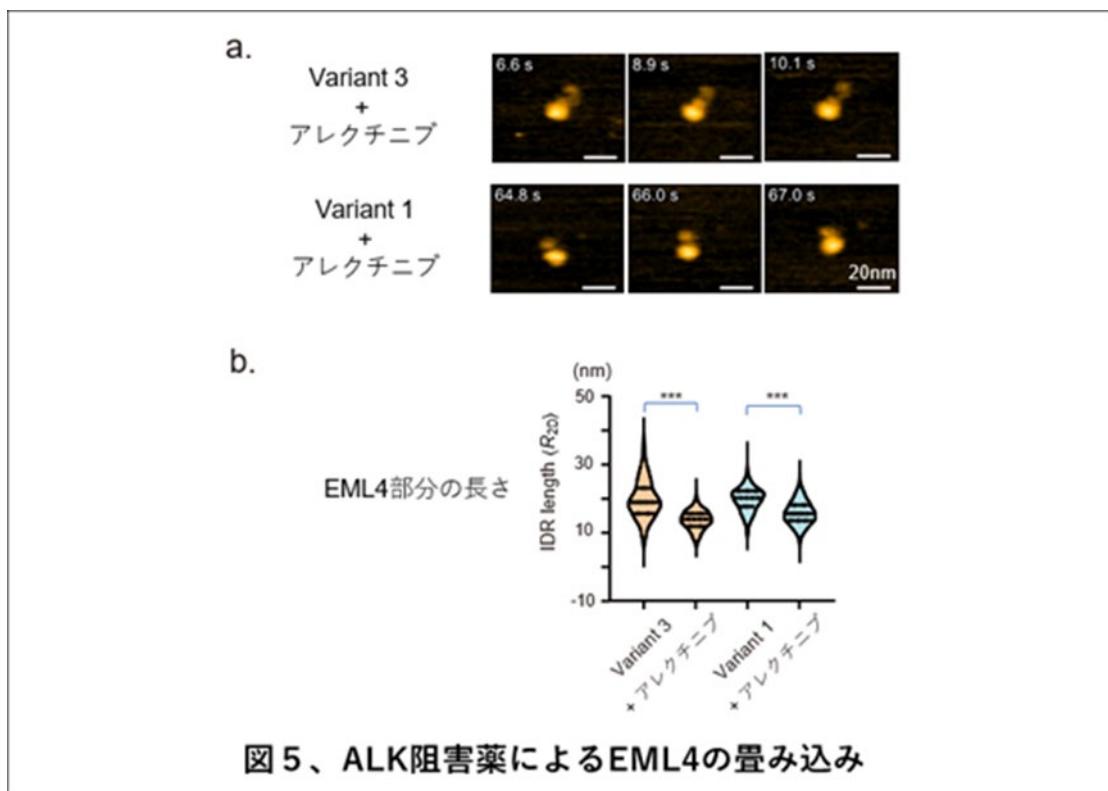
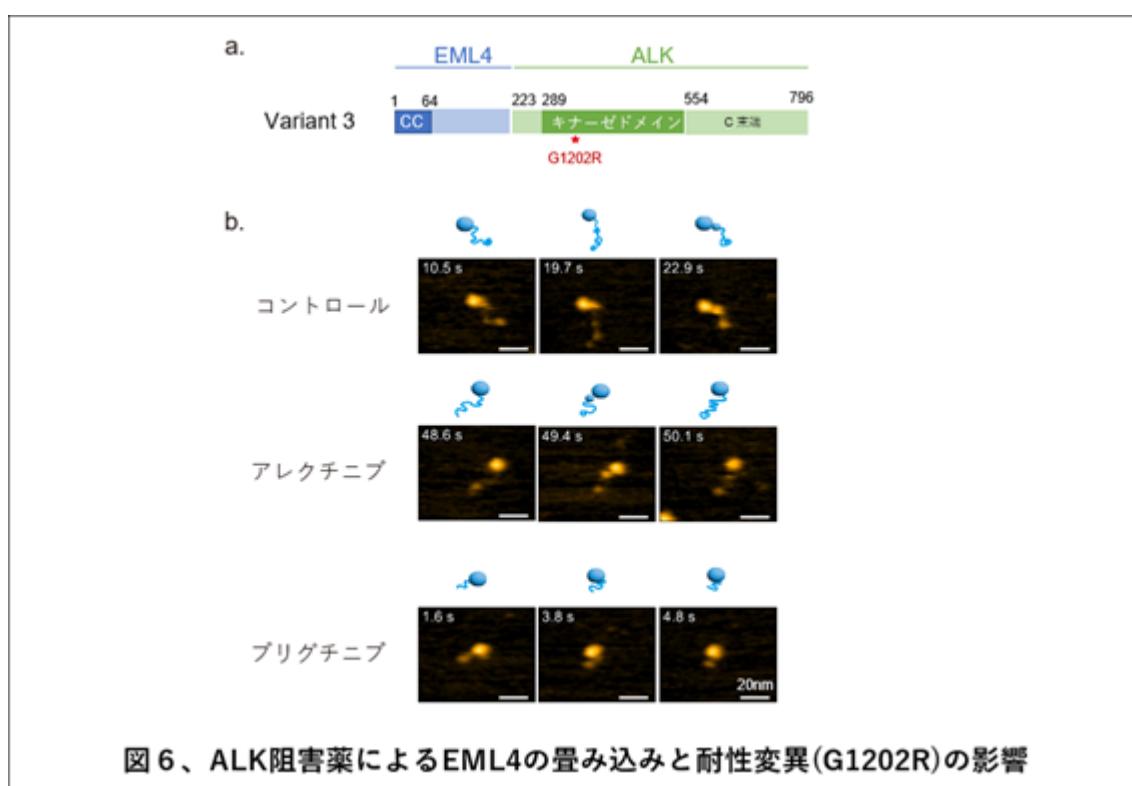
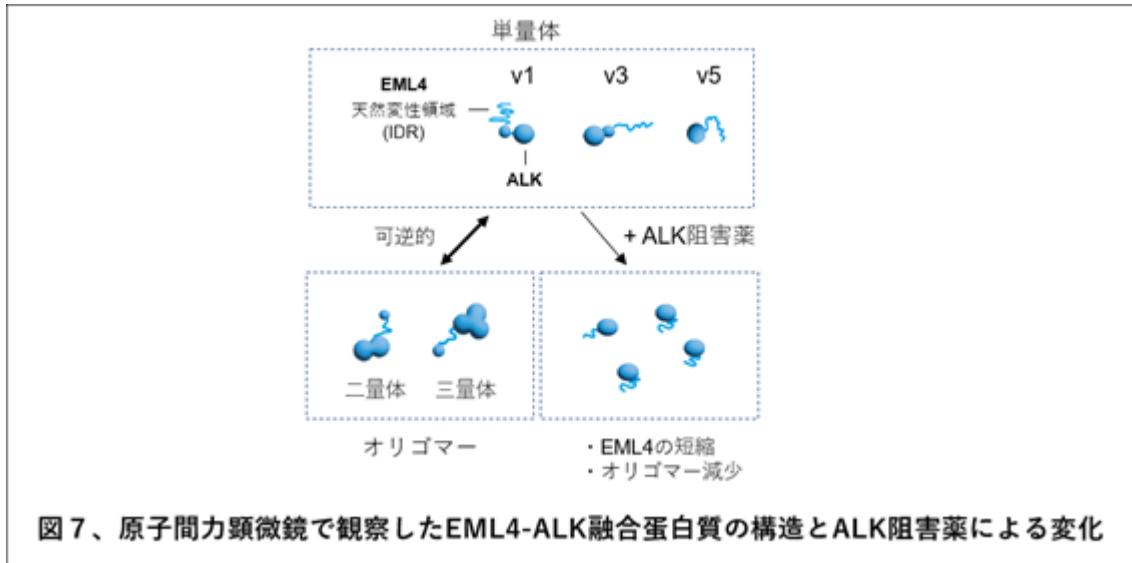


図 5、ALK阻害薬によるEML4の畳み込み





## 【掲載論文】

雑誌名 : *ACS Nano*

論文名 : High-speed atomic force microscopy reveals disordered region-mediated structural plasticity of anaplastic lymphoma kinase-fusion protein induced by inhibitors.

(高速原子間力顕微鏡による ALK 阻害薬が惹起する ALK 融合タンパク質の天然変性領域を介した構造可塑性の解明)

著者名 : Han X, Kodera N, Yilmaz N, Sakai K, Li B, Imamura R, Voon DC, Fukuda K, Nanjo S, Flechsig H, Mano H, Matsumoto K, Yano S.

(Han Xujun、古寺哲幸、Yilmaz Neval、酒井克也、新井祥子、Li Borui、今村龍、Voon Dominic Chih-Cheng、福田康二、南條成輝、Flechsig Holger、間野博行、松本邦夫、矢野聖二)

掲載日時 : 2026年1月20日にオンライン版に掲載

DOI : 10.1021/acsnano.5c17078

URL : <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsnano.5c17078>

## 【用語解説】

※1 EML4-ALK 融合遺伝子

EML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) 遺伝子と ALK (anaplastic lymphoma kinase) 遺伝子のそれぞれ一部が融合してできる。EML4 はさまざまな部位で切断され 15 種類以上のバリエントが存在するが、ALK はエクソン 20 の N 末端側で切断されチロシンキナーゼドメインをコードした部分が保存されている。

## ※2 ALK 阻害薬

ALK チロシンキナーゼの阻害薬として、第一世代のクリゾチニブ、第二世代のアレクチニブ、ブリグチニブ、第三世代のロルラチニブが日本では承認されている。クリゾチニブやアレクチニブは ALK キナーゼドメインに生じる G1202R 変異で耐性となるが、ブリグチニブやロルラチニブは G1202R 変異にも有効とされている。

## ※3 高速原子間力顕微鏡 (HS-AFM : High speed atomic force microscope)

ナノスケールのサンプルを大気中でも溶液中でも「動画」で可視化できる顕微鏡。従来型 AFM には、静止画でしか撮れないという重大な欠点があった。従来型 AFM の「走査速度の遅さ」を克服し、リアルタイム動画測定を実現した。

---

### 【本件に関するお問い合わせ先】

#### ■研究内容に関すること

金沢大学医薬保健研究域医学系 教授

矢野 聖二 (やの せいじ)

TEL : 076-265-2757

E-mail : syano@staff.kanazawa-u.ac.jp

#### ■広報に関すること

金沢大学先端科学・社会共創推進機構 特任准教授

山崎 輝美 (やまざき てるみ)

金沢大学ナノ生命科学研究所事務室

中崎 喜美子 (なかざき きみこ)

TEL : 076-234-4555

E-mail : nanolsi-office@adm.kanazawa-u.ac.jp