

## がんの分子標的治療と耐性シグナル

矢野 聖二

21世紀に入り、がんの分子標的薬がわが国においても認可され、標的を有したがん患者において劇的な効果が日常診療の中でもみられるようになってきている。特に、上皮成長因子受容体 (*EGFR*) 遺伝子変異を有した肺がんに対する *EGFR* チロシンキナーゼ阻害薬 (*EGFR*-TKI) や *EML4-ALK* 融合遺伝子を有する肺がんに対する *ALK*-TKI は、きわめて高い著効性を示すが、ほぼ例外なく1から数年で耐性を獲得し再燃するため、耐性の克服が次に解決すべき問題となっている。近年その獲得耐性メカニズムとして、標的自身の二次的変異や、側副経路の活性化などの機構が次々に明らかにされてきている。耐性を克服するための新しい薬剤の臨床開発も進んでいる。

### 1. はじめに

がんはわが国の死亡原因第1位の疾患で、日本人のおよそ2人に1人が罹患し、3人に1人ががんで死亡している。この状況を打開するために2007年からがん対策基本法が施行され、国を挙げてがん死亡を減少させる取り組みがなされている。分子生物学的手法の進歩により、発がんやがんの増殖・生存を司るドライバーオンコジーン (driver oncogene) が次々に発見され、それぞれに対する分子標的薬も次々に登場している (表1)。このような分子標的薬により標的を有した腫瘍は劇的に縮小し一定の延命が得られているが、ほとんどの症例は獲得耐性により再発する。一方、一部の症例は腫瘍が標的を有しているにもかかわらず分子標的薬が奏効しない初期耐性を示す。分子標的薬に対する獲得耐性と初期耐性を制御できればさらに延命させることが可能であり、耐性の分子機構を解明するための研究が精力的になされている。特に、*BCR-ABL* を有する慢性骨髄性白血病 (CML), *EGFR* 変異を有する肺がん, *EML4-ALK* 融合遺伝子を有する肺がん, *BRAF* 変異を有

するメラノーマ (阻害薬は国内未承認) は腫瘍細胞の増殖/生存がそれぞれの遺伝子変化により生じるシグナルに著しく依存 (addiction) した状態であり、それぞれの阻害薬は著しい腫瘍縮小効果を示し、効果発現までの時間も数日と非常に短い。本稿では、感受性と耐性の分子機構の理解が進んでいる *EGFR*-TKI を中心に臨床における治療の現状や耐性機構をシグナル伝達の面から概説し、*ALK*-TKI や *BRAF* 阻害薬についても最近の知見を紹介する。

### 2. *EGFR* 変異肺がんにおける *EGFR*-TKI 耐性

*EGFR* は多くの固形がんにも過剰発現されることが知られているが、ゲフィチニブやエルロチニブなどの可逆型 *EGFR*-TKI が著効するのは *EGFR* 活性型変異を有した肺がんである。ゲフィチニブは2002年に世界に先駆けてわが国において承認され、当時の適応症は「手術不能または再発非小細胞肺がん」であったが、その後 *EGFR* 変異肺がんにも有効性がみられることが確立され、2011年に適応症が *EGFR* 変異を有する非小細胞肺がん症例に限定された。

活性型 *EGFR* 変異としてはエキソン19の欠失やエキソン21のL858R点突然変異があり、*EGFR* 変異の90%以上を占める<sup>1)</sup>。このような変異を有する *EGFR* は恒常的に活性化され二量体を形成しており、下流のMEK/ERK経路やホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (PI3K)/Akt経路を常に活性化することで発がんやがん細胞増殖および生存を誘導している。*EGFR*-TKIであるゲフィチニブやエ

金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科 (〒920-0934 石川県金沢市宝町13-1)

Cancer targeted therapy and resistance signals

Seiji Yano (Division of Medical Oncology, Cancer Research Institute, Kanazawa University, 13-1, Takaramachi, Kanazawa, Ishikawa 920-0934, Japan)

表1 わが国で認可されているがんの分子標的薬

一般名/商品名	標的分子	適応がん種	日本承認年
Rituximab/Rituxan	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫, MCL	2001年
Trastuzumab/Herceptin	Her2	乳がん, 胃がん	2001年
Imatinib/Gleevec	Bcr-Abl/Kit	CML, GIST, Ph+ALL	2001年
Gefitinib/Iressa	変異EGFR	非小細胞肺癌	2002年
Bortezomib/Velcade	Proteasome	多発性骨髄腫, MCL	2006年
Bevacizumab/Avastin	VEGF	大腸がん, 非小細胞肺癌, 乳がん	2007年
Erlotinib/Tarceva	EGFR	非小細胞肺癌, 膵がん	2007年
Cetuximab/Erbitux	EGFR	大腸がん, 頭頸部がん	2008年
Sorafenib/Nexavar	Multi-kinases	腎細胞がん, 肝細胞がん	2008年
Sunitinib/Sutent	Multi-kinases	GIST, 腎細胞がん, NET	2008年
Dasatinib/Sprycel	Bcr-Abl/Src	CML, Ph+ALL	2009年
Lapatinib/Tykerb	EGFR/Her2	乳がん	2009年
Nilotinib/Tasigna	Bcr-Abl	CML	2009年
Panitumumab/Vectibix	EGFR	大腸がん	2010年
Temsirolimus/Torisel	mTOR	腎細胞がん	2010年
Everolimus/Afinitor	mTOR	腎細胞がん, NET, 乳がん	2010年
Vorinostat/Zolinza	HDAC	皮膚T細胞性リンパ腫	2011年
Pazopanib/Votrient	Multi-kinases	腎細胞がん, 軟部腫瘍	2012年
Denosumab/Ranmark	RANKL	多発性骨髄腫による骨病変及び固形がん骨転移	2012年
Crizotinib/Xalkori	ALK	非小細胞肺癌	2012年
Axitinib/Inlyta	Multi-kinases	腎細胞がん	2012年
Mogamulizumab/Poteligeo	CCR4	成人T細胞白血病リンパ腫	2012年
Vemurafenib/Zelboraf	BRAF (V600E)	メラノーマ	Phase I

ただし Vemurafenib はわが国未承認。

MCL: マントル細胞リンパ腫, CML: 慢性骨髄性白血病, GIST: 消化管間質腫瘍, Ph+ALL: フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病, NET: 神経内分泌腫瘍。

ルロチニブは、変異EGFRのチロシンキナーゼドメインのATP結合部位に競合的に結合し、EGFRの活性化を阻害し下流のMEK/ERK経路やPI3K/Akt経路を遮断することによって、がん細胞の増殖を抑制するとともにアポトーシスにより細胞死を誘導する。活性型EGFR変異を有する肺癌に対しては、ゲフィチニブやエルロチニブのような可逆的EGFR-TKIが70~80%の確率で著効を示し、進行期であってもEGFR-TKI治療を行った場合約30か月の生存期間中央値(MST)が得られる<sup>2)</sup>。これは通常の非小細胞肺癌のMSTが12か月であることを考慮すると、明らかな治療の進歩(ブレイクスルー)であると考えられる。

しかし、EGFR-TKIは一旦著効しても1~2年後にはほぼ全例が耐性の獲得により再発する。

主な耐性メカニズムを図1に示した。

#### 1) 獲得耐性のメカニズム

##### 1-1) ゲートキーパー変異(EGFRのT790M二次的遺伝子変異)

EGFR-TKIの獲得耐性因子として最初に報告された<sup>3)</sup>。T790MはEGFR遺伝子のエクソン20の790番目にあるトレオニンがメチオニンになる変異であり、獲得耐性症例の約50%にT790Mが検出される。阻害薬の結合部位に生じる遺伝子変異であり、ゲートキーパー変異とも呼ばれる。EGFRに活性型変異(エクソン19の欠失やエクソン21のL858R変異)に加えこのT790M変異が入ることにより、EGFRのATP親和性が高まり相対的にEGFR-TKI結合性が低下するため下流シグナルが阻害されなくなり、耐性化する。

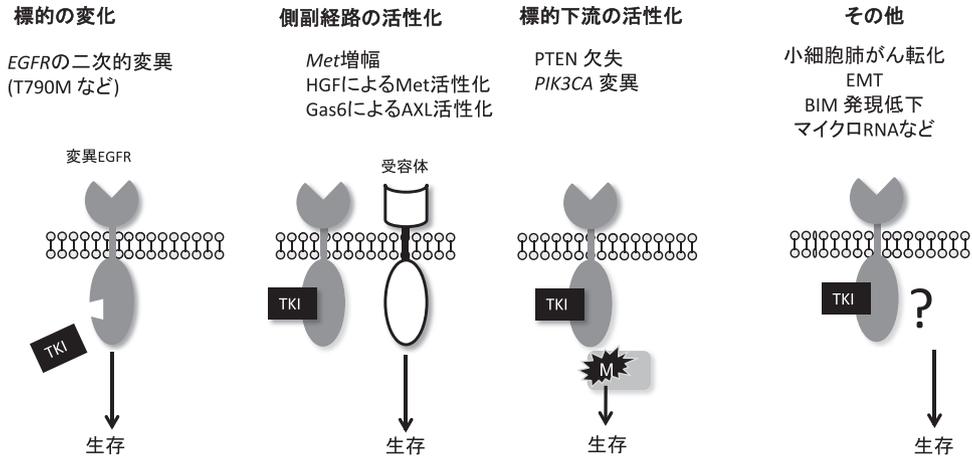


図1 EGFR 変異肺がんにおける EGFR-TKI 耐性の主なメカニズム  
EGFR 変異肺がんにおける EGFR-TKI 耐性の主なメカニズムには、標的の変化，側副経路の活性化，標的の下流の活性化，その他の機構などがある。

活性型 EGFR 変異に加えて二次的 T790M 変異を有するがん細胞は EGFR-TKI 治療前に既に少数存在し，EGFR-TKI 治療中に徐々にドミナントになってくると考えられている。二次的 T790M 変異により EGFR のキナーゼ活性やがん細胞の造腫瘍能が増強すると報告されたが，最近の報告では，二次的 T790M 変異を有するがん細胞の増殖速度はむしろ低下し，腫瘍進展速度も遅くなる可能性が示されている<sup>4)</sup>。

T790M による耐性に対しては，野生型 EGFR には親和性が低く変異 EGFR (エキソン 19 欠失，エキソン 21 L858R，T790M いずれにも) に親和性の高い変異型 EGFR 選択的 TKI，T790M を有する EGFR にも結合できる不可逆型 EGFR-TKI (変異 EGFR のシグナルを抑制) と抗 EGFR 抗体の併用療法 (がん細胞の EGFR 発現そのものを抑制し下流シグナルを抑制)，変異 EGFR の安定化に参与する Hsp90 を阻害する Hsp90 阻害薬 (変異 EGFR タンパク質発現を抑制し下流シグナルを抑制) などが有望な治療法とし

て注目されている。

我々は，T790M による耐性の治療標的として Aki-1 を同定した<sup>5)</sup>。Aki-1 は，野生型 EGFR においては EGF によるリガンド刺激時にホスホイノシチド依存性キナーゼ 1 (PDK1) とともに EGFR に会合し Akt を活性化する足場タンパク質である (図 2)。インスリン様増殖因子 1 (IGF-1) 刺激時の IGF-1 受容体 (IGF-1R) からの Akt 活性化には関与しないため，Aki-1 は EGFR 選択的なシグナルを伝達する足場タンパク質と考えられている。興味深いことに，Aki-1 は EGFR 変異肺がんにおいて高発現されており，変異 EGFR に恒常的に結合し Akt を活性化していた。siRNA (低分子干渉 RNA) による Aki-1 ノックダウンは，野生型 EGFR を発現する線維芽細胞には作用しないが，エキソン 19 欠失のある PC-9 や HCC827 細胞および L858R と T790M を有する H1975 細胞のアポトーシスを誘導し生存率を有意に低下させた。インビボフェクタミンを用いた siRNA によるマウス皮下移植モデルにおいても，Aki-1 の

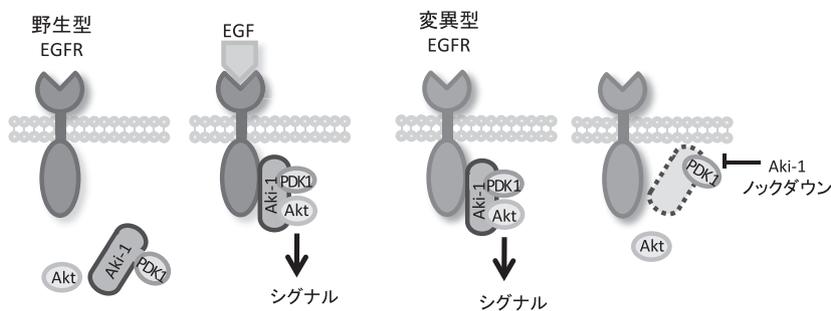


図2 EGFR 変異肺がんにおける Aki-1 の作用  
Aki-1 は EGFR 選択的な足場タンパク質で，変異型 EGFR を有する肺がん細胞では恒常的に変異 EGFR に会合し増殖・生存シグナルを伝達している。Aki-1 のノックダウンにより変異型 EGFR を有する肺がん細胞の増殖を抑制することができる。

ノックダウンはH1975細胞の増殖を著明に抑制した。さらに、変異型EGFR選択的TKIにAki-1 siRNAを併用することよりH1975細胞のアポトーシスが強く誘導できた。今後、Aki-1 siRNAをいかに腫瘍細胞に効率よく導入するかが課題であるが、Aki-1はT790MによるEGFR-TKI耐性の有望な治療標的であると考えられる。

### 1-2) 側副経路の活性化

**Met 遺伝子増幅：**遺伝子増幅によりMetタンパク質が自己リン酸化し、ErbB3と会合することにより下流のMEK/ERK経路やPI3K/Akt経路を活性化し耐性を誘導する<sup>6)</sup>。獲得耐性症例の4~10%程度にみられる<sup>7)</sup>。活性型EGFR変異に加えてMet増幅を有するがん細胞もEGFR-TKI治療前に既に少数存在し、EGFR-TKI治療中に徐々にドミナントになってくると考えられている。

**HGFによるリガンド刺激：**Metのリガンドである肝細胞増殖因子(HGF)がMetを活性化し、下流のMEK/ERK経路やPI3K/Akt経路を活性化して耐性を誘導する<sup>8)</sup>。Met増幅の場合と異なり、HGFによる耐性刺激はMetからGab1をアダプタータンパク質として下流に伝達される(図3)<sup>9)</sup>。がん細胞自身がHGFを産生する場合(オートクライン)と間質の線維芽細胞などがHGFを産生する場合(パラクライン)の両者がある。日本人のEGFR-TKI獲得耐性肺癌においては、獲得耐性症例の61%の腫瘍組織でHGFが高発現しており<sup>10)</sup>、臨床的にも頻度の高い耐性因子であると考えられる。また、HGFがBRAF阻害薬の耐性因子であることが2012年7月にNature誌に2報掲載された<sup>11,12)</sup>ことからわかるように、HGFは様々ながん腫において様々な分子標的薬の耐性を誘導する因子であるといえよう。我々はHGFがMet-Gab1の活性化によりEGFR変異肺癌細胞からの血管内皮増殖因子(VEGF)発現を増強

することで血管新生を促進することを見いだしており、HGFは分子標的薬耐性のみならず血管新生を誘導することでがんの悪性度を増強する因子であると考えている<sup>13)</sup>。

**Met増幅やHGFによるリガンド刺激によって生じる耐性の治療には、EGFRからの生存シグナルとHGF-Metからの生存シグナルを同時に遮断する必要がある。EGFRの遮断はゲフィチニブやエルロチニブで可能であり、HGF-Metからのシグナル遮断には抗HGF抗体、抗Met抗体、Met-TKIなどが用いられる<sup>14)</sup>。また、PI3KやmTORはEGFRとMetの下流でシグナルを伝達する因子であるため、PI3KあるいはmTORを阻害する薬剤は単剤でHGFによるEGFR-TKI耐性腫瘍の増殖を制御しうる<sup>15)</sup>。Hsp90阻害薬も変異EGFRのみならずMetタンパク質発現も抑制するため、やはり単剤でHGFによるEGFR-TKI耐性腫瘍の増殖を制御しうる<sup>16)</sup>。**

**Gas6によるAXLの活性化：**EGFRやMetと同様、受容体型チロシンキナーゼであるAXLがリガンドであるGas6によって活性化され、MEK/ERK経路およびPI3K/Akt経路を活性化しEGFR-TKI耐性を誘導する<sup>17)</sup>。この経路が後述のepithelial-mesenchymal transition (EMT)の誘導にも関与するとされており、そのメカニズム解明に期待したい。

### 1-3) 下流の活性化

PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10)は、PI3Kの脱リン酸化反応を触媒する酵素である。PTENが欠失することでPI3Kのリン酸化が亢進し、PI3K/Akt経路が活性化することでEGFR-TKI耐性をきたす。PTENの発現を制御している転写因子EGR1の核内移行が低下することでPTEN発現が低下し、EGFR-TKI耐性が誘導される。

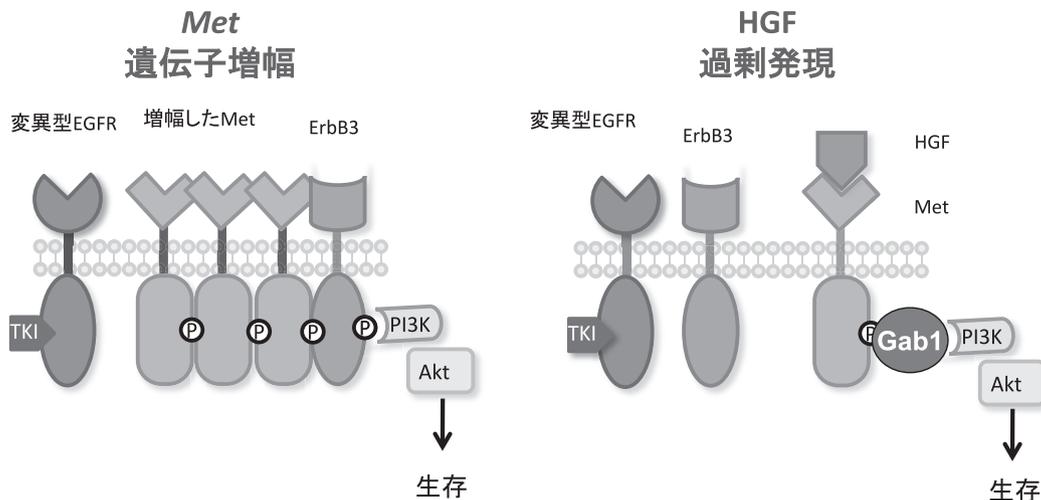


図3 Met 遺伝子増幅と HGF による耐性のシグナル伝達の違い

増幅 Met は ErbB3 をアダプターとして生存シグナルを伝達するが、HGF により刺激された Met は Gab1 をアダプターとして生存シグナルを伝達する。

### 1-4) その他

*EGFR* 変異は有しつつも小細胞肺がんへ転化し耐性を獲得する症例や、EMTにより耐性化する症例が最近報告されている<sup>7)</sup>。その頻度は報告によりまちまちであり、耐性化の分子機構も明らかではない。多数症例の大規模な解析の結果が待たれる。小細胞肺がんへの転化が生じている場合には、小細胞肺がんへ有効な化学療法を行うことで寛解が得られるという数例の報告がなされており、再発時の再発検による組織学的検討も治療方針決定に重要かもしれない。

マイクロRNA (miR) が *EGFR*-TKI 耐性に関与するとの報告もある<sup>18)</sup>。miR を制御することで肺がんの *EGFR*-TKI 感受性を高めることができる可能性を示唆しており興味深い。臨床レベルをはるかに超える濃度の薬剤を用いて解析されており、臨床的意義についてはさらなる検討が必要である。転写にかかわる *MED12* 発現の低下によりトランスフォーミング増殖因子β受容体2 (*TGF-βR2*) 発現が上昇し、*smad2*, *MEK/ERK* 経路が活性化され、EMT が起こり、*EGFR*-TKI 耐性が誘導されることが報告された<sup>19)</sup>。*MED12* 発現低下は *EML4-ALK* 肺がんにおけるクリゾチニブ耐性も誘導することから、広く分子標的薬耐性を誘導する因子として注目される。

## 2) 初期耐性のメカニズム

### 2-1) HGF

我々は、*EGFR* 変異を有するにもかかわらず *EGFR*-TKI が著効を示さなかった初期耐性例においても 29% の症例に HGF が高発現しており、初期耐性因子であることを報告している<sup>10)</sup>。

### 2-2) BIM の低下

アポトーシスは、アポトーシス誘発遺伝子と抗アポトーシス遺伝子などにより制御されているが、*BCL2* ファミリーは、このプロセスの重要なメディエーターである。*BIM* (*BCL2L11* と呼ばれる) は、このファミリーのなかでもアポトーシスを誘発する因子であり、*BCL2* の生存機能に拮抗する因子としてきわめて重要である。*BIM* 発現の低い肺がん細胞は、活性型 *EGFR* 変異を有していても *EGFR*-TKI 感受性が低いとされている<sup>20)</sup>。また、近年 *BIM* 遺伝子多型 (イントロン2の2.9 kb 領域の欠失) が東洋人 (10% 程度) に特異的に (白人にはほとんどない) みられることが明らかにされた<sup>21)</sup>。*BIM* は *ERK* シグナルによりユビキチン化され分解されるが、*EGFR*-TKI で *ERK* シグナルが遮断されると分解が抑制され *BIM* タンパク質量が上昇し細胞はアポトーシスに陥る。すなわち *EGFR*-TKI ががん細胞を死滅させるのである。しかし、*BIM* 遺伝子多型により *EGFR*-TKI で *ERK* シグナルが遮断されても *BIM* タンパク質発現が低下した状態となり、がん細胞は *EGFR*-TKI によるアポトーシスに抵抗性となる (図4)。実際、*BIM* 遺伝子多型を有する *EGFR* 変異肺がん症例では *BIM* 遺伝子多型のない *EGFR* 変異肺がん症例と比較し無増悪生存期間が短いことが報告され、*BIM* 遺伝子多型は *EGFR*-TKI 治療の初期耐性因子であると考えられる。

*BIM* 低下に対しては proapoptotic BH3 mimetics (BH3 模倣剤) の効果が期待されている。我々は、皮膚 T 細胞性リンパ腫に認可されているヒストン脱アセチル化酵素阻害薬 (ボリノスタット) が *BIM* 遺伝子多型を有するがん細胞において *BIM* タンパク質発現を回復させ *EGFR*-TKI 抵

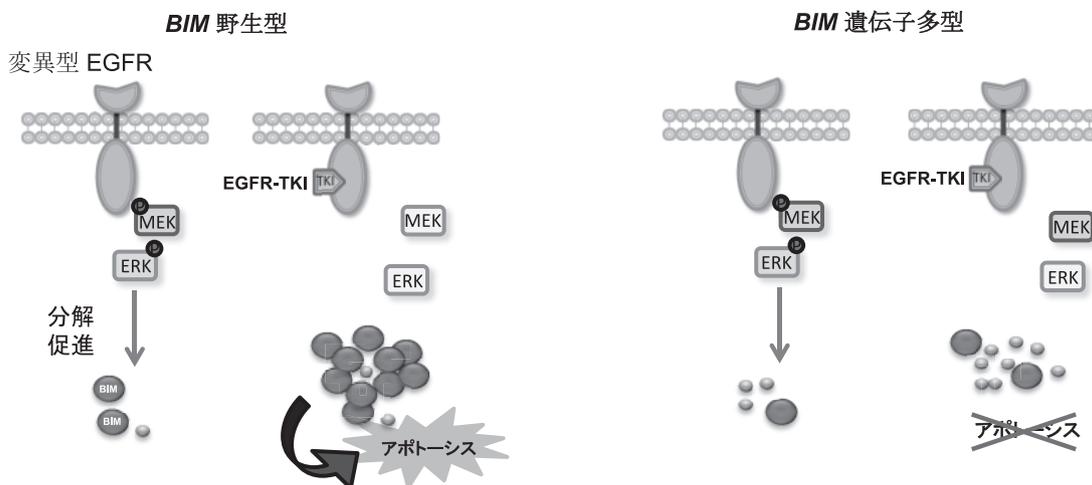


図4 *BIM* 遺伝子多型による *EGFR*-TKI 耐性

*BIM* は *ERK* シグナルによりユビキチン化され分解されるが、*EGFR*-TKI で *ERK* シグナルが遮断されると分解が抑制され *BIM* タンパク質量が上昇し細胞はアポトーシスに陥る。しかし、*BIM* 遺伝子多型により *EGFR*-TKI で *ERK* シグナルが遮断されても *BIM* タンパク質発現が低下した状態となり、がん細胞は *EGFR*-TKI によるアポトーシスに抵抗性となる。

抗性を解除することを明らかにした<sup>22)</sup>。EGFR 変異肺がんは日本を含む東アジア人に多く、BIM 遺伝子多型も東アジア人特異的にみられることから、BIM 遺伝子多型を有するEGFR 変異肺がんは東アジア人特異的な肺がんであるといえ、そのEGFR-TKI 耐性を克服する治療開発は、わが国こそがリーダーシップを発揮し取り組むべき重要な研究課題である。

### 2-3) クロマチン修飾によるエピジェネティックなメカニズム

ゲフィチニブが著効した症例が獲得耐性となった場合、ゲフィチニブを休業し (drug holiday) しばらく他の治療を行った後再度ゲフィチニブを投与 (re-challenge) すると再び治療効果が得られる症例をしばしば経験する。したがって、この場合のゲフィチニブ耐性は可逆的な耐性であり、我々はHGFが可逆的な耐性誘導因子の一つであると推測しているが、クロマチンの変化による可逆的な耐性機構も提唱されている<sup>23)</sup>。そのメカニズムは、クロマチン修飾によるIGF-1Rシグナルの活性化の結果、ヒストン脱メチル化活性を有するRBP2/KDM5A/Jarid1A発現が上昇し、その標的であるH3K4のメチル化が低下することにより生じると説明されている。

### 3. EML4-ALK 肺がんの ALK-TKI 耐性

第2染色体に存在するEML4とALKが転座(逆位)を起こした結果生じた融合遺伝子異常により発生するEML4-ALK肺がんは、肺腺がんの約5%を占める<sup>24)</sup>。比較的若年に発症することが多く、EGFR変異やKRAS変異とは相互排他的関係にある。EML4-ALKの遺伝子産物は細胞内で二量体を形成し、MEK/ERK、PI3K/Akt、STAT-3などのシグナルを活性化している。ALK融合遺伝子を有する肺がんに対しては、ALK阻害活性を有するクリゾチニブが2012年に認可された。臨床試験での奏効率は60.8%、無増悪生存期間は9.7か月と、EGFR-TKI治療を受けたEGFR変異肺がんに匹敵する治療成績が期待されている<sup>25)</sup>。

ALK-TKIの獲得耐性のメカニズムとしては、ゲートキーパー変異<sup>26)</sup>やALK遺伝子増幅<sup>27)</sup>、その他のALK遺伝子変異<sup>26,27)</sup>などが知られている(図5)。EGFR-TKI耐性とは異なり、ゲートキーパー変異以外の耐性を誘導するALK変異の数が多いことは興味深い。

一方、リガンドによるクリゾチニブ耐性としてはEGFRリガンド(EGF, Amphiregulin, HB-EGF, TGF- $\alpha$ )が野生型EGFRを活性化する機構や幹細胞因子(SCF)が増幅した

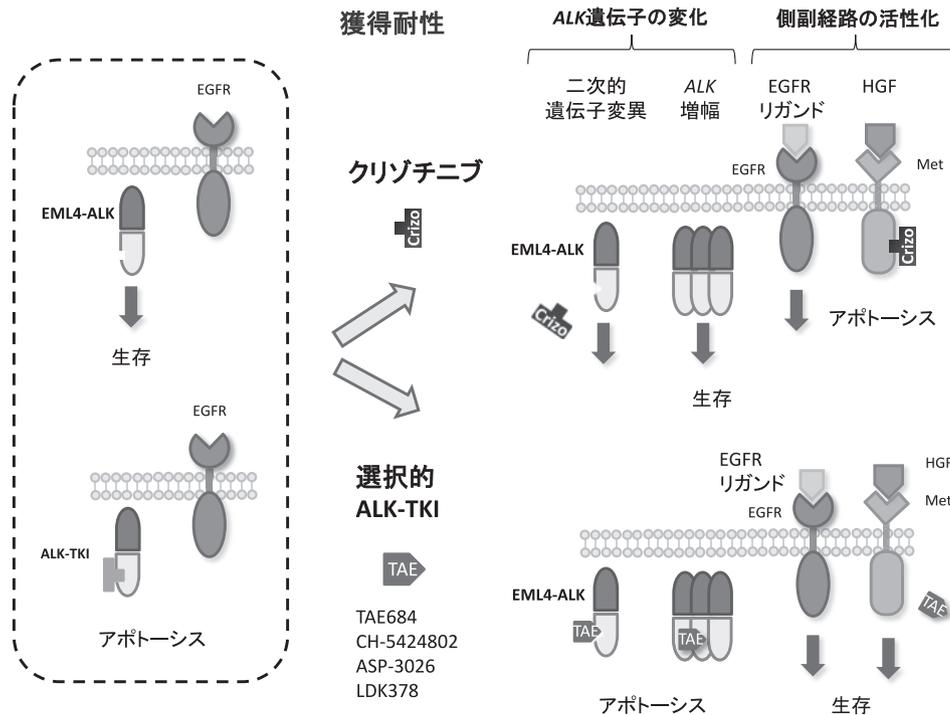


図5 EML4-ALK 肺がんにおける ALK-TKI 耐性のメカニズム

EML4-ALK 肺がんのクリゾチニブ耐性のメカニズムには、ALK の二次的遺伝子変異、ALK 遺伝子増幅、リガンド刺激による側副経路の活性化などがある。

選択的 ALK 阻害薬は ALK の二次的遺伝子変異や ALK 遺伝子増幅によるクリゾチニブ耐性を克服しうるが、リガンド(特に HGF) 刺激による側副経路の活性化によるクリゾチニブ耐性を克服できない。

c-Kitを活性化する機構<sup>28,29)</sup>が報告されている。これらの結果から、*EML4-ALK* 肺がん細胞もドライバーオンコジーンである *EML4-ALK* のシグナルを遮断された場合には、別の受容体からのバイパスシグナルを活性化することにより耐性を獲得することが考えられる。また、クリゾチニブに獲得耐性となった腫瘍においてドライバーオンコジーンである *EML4-ALK* が欠失し、*EGFR* 変異や *KRAS* 変異を認める症例が報告された。このような機構が一定頻度みられるのかどうかは、さらなる症例を集積した解析の結果を待たなければならない。

クリゾチニブの獲得耐性を誘導するゲートキーパー変異や *ALK* 遺伝子増幅に対しては、選択的 *ALK* 阻害薬 (TAE 684, CH-5424802) が有効であることが前臨床試験で示されていた<sup>30)</sup>が、クリゾチニブ治療歴のある *ALK* 融合遺伝子を有する肺がん 26 例において *ALK* 選択的阻害薬 LDK 378 が 81% の奏効率を示し、*ALK* 選択的阻害薬がクリゾチニブ耐性を克服する可能性が示されている。

しかし、選択的 *ALK* 阻害薬に対してもいずれは耐性が生じることが予想され、そのメカニズム解明は重要である。山田らは、選択的 *ALK* 阻害薬に対しては *EGFR* リガンドに加え *HGF* も TAE684 の耐性を誘導することを明らかにした<sup>31)</sup>。これらの結果は、選択的 *ALK* 阻害薬は *ALK* に生じる耐性遺伝子変化にはクリゾチニブより強力であるが、バイパスシグナルによる耐性はクリゾチニブより生じやすい可能性を示唆している。*EML4-ALK* 肺がんにおい

て、クリゾチニブのようなマルチキナーゼ阻害薬と選択的 *ALK* 阻害薬のどちらがより有効なのか、臨床試験の結果が待たれるところである。

#### 4. *BRAF* 変異メラノーマの *BRAF* 阻害薬耐性

メラノーマは日本人ではまれな疾患であるが、欧米では頻度が多く、分子標的治療やその耐性に関する研究は非常に進んでいる (横山の稿を参照)。メラノーマの約半数には *BRAF* に V600E 変異がみられ、*BRAF* 阻害薬が著効を示す。しかし、5~7 か月で再発してしまう。その獲得耐性のメカニズムとしては、他の分子標的薬で多くみられるゲートキーパー変異を含む二次的遺伝子変異は報告されていないことが特徴的である。一方で、*BRAF* の上流に位置する *NRAS* の変異や *ARAF* および *CRAF* の活性化が耐性因子として知られている (図 6)<sup>32)</sup>。このような耐性は *BRAF* 阻害薬と *MEK* 阻害薬の併用で克服されるとされている。また、側副経路として *HGF-Met*、血小板由来増殖因子受容体  $\beta$  (*PDGFR- $\beta$* ) や *IGF-1R* の活性化により *PI3K/Akt/mTOR* 経路より生存シグナルが補われ、耐性が誘導されることも報告されている。このような耐性には *PI3K* や *Akt*, *mTOR* の阻害薬により解除されることが期待されている。

一方、大腸がんの約 10% にも *BRAF* 変異がみられるが、*BRAF* 阻害薬は同じ変異を有するメラノーマに対するほど奏効しない。これは、抗 *EGFR* 抗体が大腸がんの治

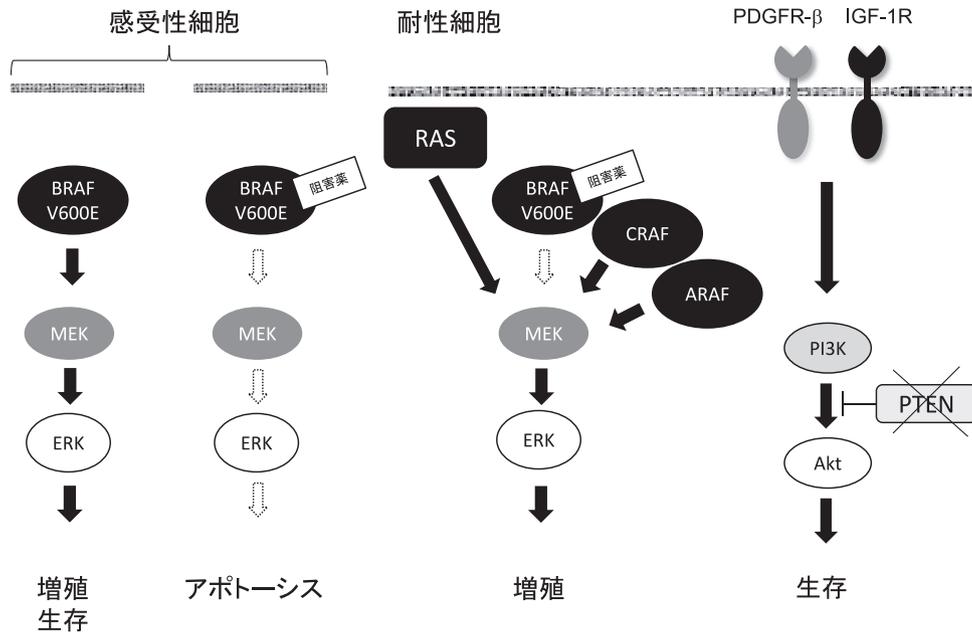


図 6 *BRAF* 変異メラノーマにおける *BRAF* 阻害薬耐性のメカニズム  
*BRAF* 変異メラノーマにおける獲得耐性のメカニズムには、*BRAF* の上流に位置する *NRAS* の変異や *ARAF* および *CRAF* の活性化、*HGF-Met*、血小板由来増殖因子受容体  $\beta$  (*PDGFR- $\beta$* ) や *IGF-1R* の活性化による側副経路の活性化などがある。ゲートキーパー変異を含む二次的遺伝子変異は報告されていない。

療薬として認可されていることからわかるように、大腸がんではEGFRが発現されかつ活性化されているためBRAF阻害薬が投与された際EGFRから生存シグナルが補われるために耐性を示すと理解される。EGFRシグナルによる耐性には、抗EGFR抗体やEGFR-TKIをBRAF阻害薬と併用すれば解除しようと報告されている<sup>33)</sup>。

## 5. おわりに

分子標的薬の耐性機構は徐々に解明され、耐性克服のための治療薬も臨床開発が進められてきている。しかし、今後の課題も山積されている。たとえば、がん細胞は正常細胞の生存にも重要なシグナル伝達経路を利用して耐性化していることが多く、耐性克服治療はその重要なシグナル伝達を遮断するが安全性はどうか？ 一人の患者に複数の再発病巣が生じた場合、耐性機構は単一なのか複数なのか？ そのような耐性の原因を臨床的に診断できるのか（できれば非侵襲的に）？ このような課題を一つずつ検証していく地道な研究が、日本の基礎研究者と臨床研究者の連携によりなされていくことを期待している。

## 文 献

- Lynch, T.J., Bell, D.W., Sordella, R., Gurubhagavatula, S., Okimoto, R.A., Brannigan, B.W., Harris, P.L., Haserlat, S.M., Supko, J.G., Haluska, F.G., Louis, D.N., Christiani, D.C., Settleman, J., & Haber, D.A. (2004) *N. Engl. J. Med.*, **350**, 2129–2139.
- Maemondo, M., Inoue, A., Kobayashi, K., Sugawara, S., Oizumi, S., Isobe, H., Gemma, A., Harada, M., Yoshizawa, H., Kinoshita, I., Fujita, Y., Okinaga, S., Hirano, H., Yoshimori, K., Harada, T., Ogura, T., Ando, M., Miyazawa, H., Tanaka, T., Saijo, Y., Hagiwara, K., Morita, S., & Nukiwa, T. (2010) *N. Engl. J. Med.*, **362**, 2380–2388.
- Kobayashi, S., Boggon, T.J., Dayaram, T., Jänne, P.A., Koehler, O., Meyerson, M., Johnson, B.E., Eck, M.J., Tenen, D.G., & Halmos, B. (2005) *N. Engl. J. Med.*, **352**, 786–792.
- Oxnard, G.R., Arcila, M.E., Chmielecki, J., Ladanyi, M., Miller, V.A., & Pao, W. (2011) *Clin. Cancer Res.*, **17**, 5530–5537.
- Yamada, T., Takeuchi, S., Fujita, N., Nakamura, A., Wang, W., Li, Q., Oda, M., Mitsudomi, T., Yatabe, Y., Sekido, Y., Yoshida, J., Higashiyama, M., Noguchi, M., Uehara, H., Nishioka, Y., Sone, S., & Yano, S. (2012) *Oncogene*, Oct 8 [Epub ahead of print].
- Engelman, J.A., Zejnullahu, K., Mitsudomi, T., Song, Y., Hyland, C., Park, J.O., Lindeman, N., Gale, C.M., Zhao, X., Christensen, J., Kosaka, T., Holmes, A.J., Rogers, A.M., Cappuzzo, F., Mok, T., Lee, C., Johnson, B.E., Cantley, L.C., & Jänne, P.A. (2007) *Science*, **316**, 1039–1043.
- Sequist, L.V., Waltman, B.A., Dias-Santagata, D., Digumarthy, S., Turke, A.B., Fidias, P., Bergethon, K., Shaw, A.T., Gettinger, S., Cosper, A.K., Akhavanfard, S., Heist, R.S., Temel, J., Christensen, J.G., Wain, J.C., Lynch, T.J., Vernovsky, K., Mark, E.J., Lanuti, M., Iafrate, A.J., Mino-Kenudson, M., & Engelman, J.A. (2011) *Sci. Transl. Med.*, **3**, 75ra26.
- Yano, S., Wang, W., Li, Q., Matsumoto, K., Sakurama, H., Nakamura, T., Ogino, H., Kakiuchi, S., Hanibuchi, M., Nishioka, Y., Uehara, H., Mitsudomi, T., Yatabe, Y., Nakamura, T., & Sone, S. (2008) *Cancer Res.*, **68**, 9479–9487.
- Turke, A.B., Zejnullahu, K., Wu, Y.L., Song, Y., Dias-Santagata, D., Lifshits, E., Toschi, L., Rogers, A., Mok, T., Sequist, L., Lindeman, N.I., Murphy, C., Akhavanfard, S., Yeap, B.Y., Xiao, Y., Capelletti, M., Iafrate, A.J., Lee, C., Christensen, J.G., Engelman, J.A., & Jänne, P.A. (2010) *Cancer Cell*, **17**, 77–88.
- Yano, S., Yamada, T., Takeuchi, S., Tachibana, K., Minami, Y., Yatabe, Y., Mitsudomi, T., Tanaka, H., Kimura, T., Kudoh, S., Nokihara, H., Ohe, Y., Yokota, J., Uramoto, U., Yasumoto, Y., Kiura, K., Higashiyama, M., Oda, M., Saito, H., Yoshida, J., Kondoh, K., & Noguchi, M. (2011) *J. Thorac. Oncol.*, **6**, 2011–2017.
- Straussman, R., Morikawa, T., Shee, K., Barzily-Rokni, M., Qian, Z.R., Du, J., Davis, A., Mongare, M.M., Gould, J., Frederick, D.T., Cooper, Z.A., Chapman, P.B., Solit, D.B., Ribas, A., Lo, R.S., Flaherty, K.T., Ogino, S., Wargo, J.A., & Golub, T.R. (2012) *Nature*, **487**, 500–504.
- Wilson, T.R., Fridlyand, J., Yan, Y., Penuel, E., Burton, L., Chan, E., Peng, J., Lin, E., Wang, Y., Sosman, J., Ribas, A., Li, J., Moffat, J., Sutherland, D.P., Koeppen, H., Merchant, M., Neve, R., & Settleman, J. (2012) *Nature*, **487**, 505–509.
- Takeuchi, S., Wang, W., Li, Q., Yamada, T., Kita, K., Donev, I.S., Nakamura, T., Matsumoto, K., Mukaida, N., Shimizu, E., Nishioka, Y., Sone, S., Uenaka, T., & Yano, S. (2012) *Am. J. Pathol.*, **181**, 1034–1043.
- Yano, S., Takeuchi, S., Nakagawa, T., & Yamada, T. (2012) *Cancer Sci.*, **103**, 1189–1194.
- Sano, T., Takeuchi, S., Nakagawa, T., Ishikawa, D., Nanjo, S., Yamada, T., Nakamura, T., Matsumoto, K., & Yano, S. (2013) *Int. J. Cancer*, Jan 15 [Epub ahead of print].
- Koizumi, H., Yamada, T., Takeuchi, S., Nakagawa, T., Kita, K., Nakamura, T., Matsumoto, K., Suda, K., Mitsudomi, T., & Yano, S. (2012) *J. Thorac. Oncol.*, **7**, 1078–1085.
- Zhang, Z., Lee, J.C., Lin, L., Olivas, V., Au, V., LaFramboise, T., Abdel-Rahman, M., Wang, X., Levine, A.D., Rho, J.K., Choi, Y.J., Choi, C.M., Kim, S.W., Jang, S.J., Park, Y.S., Kim, W.S., Lee, D.H., Lee, J.S., Miller, V.A., Arcila, M., Ladanyi, M., Moonsamy, P., Sawyers, C., Boggon, T.J., Ma, P.C., Costa, C., Taron, M., Rosell, R., Halmos, B., & Bivona, T.G. (2012) *Nat. Genet.*, **44**, 852–860.
- Garofalo, M., Romano, G., Di Leva, G., Nuovo, G., Jeon, Y.J., Ngankee, A., Sun, J., Lovat, F., Alder, H., Condorelli, G., Engelman, J.A., Ono, M., Rho, J.K., Cascione, L., Volinia, S., Nephew, K.P., & Croce, C.M. (2011) *Nat. Med.*, **18**, 74–82.
- Huang, S., Hölzel, M., Knijnenburg, T., Schlicker, A., Roepman, P., McDermott, U., Garnett, M., Grenrum, W., Sun, C., Prahallad, A., Groenendijk, F.H., Mitterpergher, L., Nijkamp, W., Neeffjes, J., Salazar, R., Ten Dijke, P., Uramoto, H., Tanaka, F., Beijersbergen, R.L., Wessels, L.F., & Bernards, R. (2012) *Cell*, **151**, 937–950.
- Faber, A.C., Corcoran, R.B., Ebi, H., Sequist, L.V., Waltman, B.A., Chung, E., Incio, J., Digumarthy, S.R., Pollack, S.F., Song, Y., Muzikansky, A., Lifshits, E., Roberge, S., Coffman, E.J., Benes, C.H., Gómez, H.L., Baselga, J., Arteaga, C.L., Rivera, M.N., Dias-Santagata, D., Jain, R.K., & Engelman, J.A. (2011) *Cancer Discov.*, **1**, 352–365.
- Ng, K.P., Hillmer, A.M., Chuah, C.T., Juan, W.C., Ko, T.K.,

- Teo, A.S., Ariyaratne, P.N., Takahashi, N., Sawada, K., Fei, Y., Soh, S., Lee, W.H., Huang, J.W., Allen, J.C. Jr., Woo, X. Y., Nagarajan, N., Kumar, V., Thalamuthu, A., Poh, W.T., Ang, A.L., Mya, H.T., How, G.F., Yang, L.Y., Koh, L.P., Chowbay, B., Chang, C.T., Nadarajan, V.S., Chng, W.J., Than, H., Lim, L.C., Goh, Y.T., Zhang, S., Poh, D., Tan, P., Seet, J. E., Ang, M.K., Chau, N.M., Ng, Q.S., Tan, D.S., Soda, M., Isobe, K., Nöthen, M.M., Wong, T.Y., Shahab, A., Ruan, X., Cacheux-Rataboul, V., Sung, W.K., Tan, E.H., Yatabe, Y., Mano, H., Soo, R.A., Chin, T.M., Lim, W.T., Ruan, Y., & Ong, S.T. (2012) *Nat. Med.*, 18, 512–528.
- 22) Nakagawa, T., Takeuchi, S., Yamada, T., Ebi, H., Sano, T., Nanjo, S., Ishikawa, D., Sato, M., Hasegawa, Y., Sekido, Y., & Yano, S. (2013) *Cancer Res.*, Feb 4 [Epub ahead of print].
- 23) Sharma, S.V., Lee, D.Y., Li, B., Quinlan, M.P., Takahashi, F., Maheswaran, S., McDermott, U., Azizian, N., Zou, L., Fischbach, M.A., Wong, K.K., Brandstetter, K., Wittner, B., Ramaswamy, S., Classon, M., & Settleman, J. (2010) *Cell*, 141, 69–80.
- 24) Soda, M., Choi, Y.L., 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., & Mano, H. (2007) *Nature*, 448, 561–566.
- 25) Kwak, E.L., Bang, Y.J., Camidge, D.R., Shaw, A.T., Solomon, B., Maki, R.G., Ou, S.H., Dezube, B.J., Jänne, P.A., Costa, D. B., Varella-Garcia, M., Kim, W.H., Lynch, T.J., Fidias, P., Stubbs, H., Engelman, J.A., Sequist, L.V., Tan, W., Gandhi, L., Mino-Kenudson, M., Wei, G.C., Shreeve, S.M., Ratain, M.J., Settleman, J., Christensen, J.G., Haber, D.A., Wilner, K., Salgia, R., Shapiro, G.I., Clark, J.W., & Iafrate, A.J. (2010) *N. Engl. J. Med.*, 363, 1693–1703.
- 26) Choi, Y.L., Soda, M., Yamashita, Y., Ueno, T., Takashima, J., Nakajima, T., Yatabe, Y., Takeuchi, K., Hamada, T., Haruta, H., Ishikawa, Y., Kimura, H., Mitsudomi, T., Tanio, Y., & Mano, H. (2010) *N. Engl. J. Med.*, 363, 1734–1739.
- 27) Katayama, R., Khan, T.M., Benes, C., Lifshits, E., Ebi, H., Rivera, V.M., Shakespeare, W.C., Iafrate, A.J., Engelman, J.A., & Shaw, A.T. (2011) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108, 7535–7540.
- 28) Sasaki, T., Koivunen, J., Oginio, A., Yanagita, M., Nikiforow, S., Zheng, W., Lathan, C., Marcoux, J.P., Du, J., Okuda, K., Capelletti, M., Shimamura, T., Ercan, D., Stumpfova, M., Xiao, Y., Weremowicz, S., Butaney, M., Heon, S., Wilner, K., Christensen, J.G., Eck, M.J., Wong, K.K., Lindeman, N., Gray, N.S., Rodig, S.J., & Jänne, P.A. (2011) *Cancer Res.*, 71, 6051–6060.
- 29) Katayama, R., Shaw, A.T., Khan, T.M., Mino-Kenudson, M., Solomon, B.J., Halmos, B., Jessop, N.A., Wain, J.C., Yeo, A. T., Benes, C., Drew, L., Saeh, J.C., Crosby, K., Sequist, L.V., Iafrate, A.J., & Engelman, J.A. (2012) *Sci. Transl. Med.*, Jan 25 [Epub ahead of print].
- 30) Sakamoto, H., Tsukaguchi, T., Hiroshima, S., Kodama, T., Kobayashi, T., Fukami, T.A., Oikawa, N., Tsukuda, T., Ishii, N., & Aoki, Y. (2011) *Cancer Cell*, 19, 679–690.
- 31) Yamada, T., Takeuchi, S., Nakade, J., Kita, K., Nakagawa, T., Nanjo, S., Nakamura, T., Matsumoto, K., Soda, M., Mano, H., & Yano, S. (2012) *Clin. Cancer Res.*, 18, 3592–3602.
- 32) Villanueva, J., Vultur, A., & Herlyn, M. (2011) *Cancer Res.*, 71, 7137–7140.
- 33) Corcoran, R.B., Ebi, H., Turke, A.B., Coffee, E.M., Nishino, M., Cogdill, A.P., Brown, R.D., Della Pelle, P., Dias-Santagata, D., Hung, K.E., Flaherty, K.T., Piris, A., Wargo, J.A., Settleman, J., Mino-Kenudson, M., & Engelman, J.A. (2012) *Cancer Discov.*, 2, 227–235.
-