

GS01-3 メラノーマ治療薬として開発された MEK 阻害剤の大腸がん治療薬としての可能性

○四方 雄貴¹, 木我 真基², 田代 悦¹, 井本 正哉¹

¹慶應大院理工, ²第一三共 品川 R&D センター

悪性黒色腫(メラノーマ)は、皮膚がんの中で最も悪性度の高いがんとして知られており、メラノーマ患者の約60%はがん遺伝子 BRAF の活性型変異を有することが報告されている。したがって、BRAF 下流の因子 MEK1/2 の選択的阻害剤は優れた分子標的薬になり得ると従来考えられており、2015 年には MEK 阻害剤 trametinib が米国 FDA に承認された。しかしながら、高選択性 MEK 阻害剤はメラノーマに対して腫瘍増殖は抑えるものの、細胞死を誘導しない。そのためがん細胞が生存し続けることで、がんが耐性を獲得し再発してしまう可能性があることが問題となっている。その一方で、MEK 阻害剤によってアポトーシスが誘導される BRAF 変異がんも存在する。そこで、本研究では MEK 阻害剤 SMK-17 を用い、SMK-17 によるアポトーシス誘導を規定する因子の同定を試み、様々な遺伝的背景を有するがん細胞に対する薬剤感受性試験を行った。その結果、BRAF 変異の有無に関わらず、 β -catenin 遺伝子に活性型変異を有するがん細胞種に対して MEK 阻害剤が選択的にアポトーシスを誘導することが見出された。さらに、 β -catenin 変異を有するヒト大腸がん細胞株を移植したマウスを用いた in vivo 抗腫瘍試験においても MEK 阻害剤により腫瘍退縮が確認された。 β -catenin の変異はヒト大腸癌の 10%で観察されることから MEK 阻害剤は β -catenin 変異型がんを有する大腸癌に対して単剤で有効な治療薬になり得ることが期待された。