

## 配列変異を伴わない薬剤耐性化のメカニズムとその対策

渡辺信元

効果的ながん細胞の増殖を止めて腫瘍を縮小させることができる薬剤が次々と開発されている。しかし、治療の初期には効果的に作用していても、その後、その薬剤に耐性のあるがん細胞が出現し、治療ができなくなる例も少なくない。この原因は薬剤の標的タンパク質の遺伝子配列に変異が入った細胞が生じることで耐性となるとは限らない。発がん活性が強くなる変異の入った BRAF (V600E) はメラノーマを起こすが、その特異的阻害剤としてベムラフェニブがある。ベムラフェニブはメラノーマの増殖を阻害できるが、継続的な投与によって耐性細胞を出現させてしまうことが問題であった。この耐性細胞では新たな遺伝子変異は誘導されておらず、BRAF (V600E) の発現亢進が耐性の原因となっている。この論文では、発現亢進と薬剤耐性の関連について詳細に解析し、耐性細胞を生み出さない薬剤投与方法を提案している。

### 紹介論文

Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance Crasta, Thakur, MD. et al and Stuart DD. (Novartis Institute for Biomedical Research CA USA)  
*Nature*, 494, 251-256 (2013)

### 要旨

**BRAF** の突然変異による活性化は、ヒトのメラノーマで最もよく見られる遺伝子変異であり、腫瘍の 50%以上が **BRAF (V600E)** ががんタンパク質を発現している。この **BRAF** 変異型メラノーマの末期患者へのベムラフェニブ投与では、著しい腫瘍退縮や生存率の改善が見られ、発がん性 **BRAF** がメラノーマの維持に必須の役割を持つことが実証されている。しかし、多くの患者で致死的な薬剤耐性腫瘍を生じる再発が起こるため、耐性が生まれる機構を理解して阻止することが治療法の改善に非常に重要である。この研究で、継続的なベムラフェニブ投与により薬剤耐性が選択される、2種類の独立したヒトの初代メラノーマ異種移植モデルを用いて、ベムラフェニブ耐性の原因と結果について解析を行った。これらのモデルの一方では、**BRAF (V600E)** の発現上昇による **BRAF (V600E) →MEK→ERK** シグナル伝達に耐性腫瘍は継続的な依存性を示す。最も重要なのは、ベムラフェニブ耐性メラノーマは、薬剤に依存して持続的に増殖するようになり、薬剤投与を中断すると生じた薬剤耐性腫瘍の退縮が起こることである。さらに、薬剤耐性細胞が、薬剤が存在しないと適応に不利になることを利用し、非連続的な投与方法が、致死的な薬剤耐性疾患の発生を未然に防ぐことを示した。以上の結果は、薬剤耐性細胞では薬剤依存性も見られる可能性を示しており、投与方法を変えることで致死的な薬剤耐性の発生が防止されると考えられる。このような知見により、ベムラフェニブに対する応答を持続させ、**BRAF** 変異型メラノーマ患者の一部を治療によって治癒させるという究極的目標が実現するかもしれない。