

悪性胸膜中皮腫のシグナル伝達経路

Signal transduction pathway of malignant pleural mesothelioma

北井 秀典¹ / 矢野 聖二²

Hidegori Kitai Seiji Yano

金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科助教¹ / 教授²

SUMMARY

悪性胸膜中皮腫(MPM)はアスベストに関連して発症するきわめて予後不良の悪性腫瘍である。MPMではいわゆる“oncogene addiction”となるような活性型の遺伝子変異は認められていないが、がん抑制遺伝子の不活性化変異がいくつか明らかになっており、新たな治療開発が

進んでいる。特に *NF2* の不活性化変異に関連した Hippo-YAP 経路は重要である。また、上皮成長因子受容体(EGFR)や MET といったチロシンキナーゼ型受容体は MPM で高発現しているが、それらの阻害薬の治療効果は十分でなく、臨床試験の結果を含めて概説する。

Malignant pleural mesothelioma (MPM), which is associated with long-term asbestos exposure, is an aggressive malignant tumor associated with extremely poor prognosis. Although the gene mutations for the so-called activated "oncogene addiction" in MPM have not been discovered, inactivating mutations of tumor suppressor genes have been detected and novel therapeutics targeting these mutations are being developed. In particular, the Hippo-YAP signaling pathway associated with inactivating mutations of *NF2* is an important signaling pathway in MPM. Although receptor tyrosine kinases (RTK), such as EGFR and MET, are highly expressed in MPM, the therapeutic efficacy of RTK inhibitors in MPM is not sufficient. The results of clinical trials of molecular targeted drugs for MPM are also introduced in this review.

KEY WORDS

- ◆悪性胸膜中皮腫
malignant pleural mesothelioma
- ◆がん抑制遺伝子
tumor suppressor genes
- ◆Hippo-YAP 経路
Hippo-YAP pathways
- ◆チロシンキナーゼ型受容体
receptor tyrosine kinases

はじめに

悪性胸膜中皮腫(malignant pleural mesothelioma; MPM)は、アスベスト曝露後約30~40年の潜伏期を経て発症するきわめて予後不良の悪性腫瘍である。厚生労働省の人口動態統計に基づくと、日本におけるMPMの死亡数は、1995年は500人程度であったが、2010年以降は約1,200~1,400人と年々増加傾向である。またMPMは診断確定時にはすでに進行していることが多い。治療は手術、放射線療法、化学療法を組み合わせた集学的治療が行われるが、5年生存率は10%以下である。ほかのがん種と比べ、MPMでは現在までに有効な分子標的治療は認められていないが、いくつかの遺伝子異常やシグナル伝達経路が明らかになってきている。

MPMの遺伝子変異

近年、遺伝子解析の技術進歩により、MPMにおいてもさまざまな遺伝子変異が同定されている。しかし、ほかのがん種とは異なり、MPMでは肺腺がんにおける上皮成長因子受容体(*EGFR*)遺伝子変異などのような活性型の遺伝子変異は明らかになっていない。一方で、複数のがん抑制遺伝子の不活性化変異が明らかになっている(表1)。

MPMにおける最も高頻度ながん抑制遺伝子変異は *CDKN2A* の不活性化変異であり、MPMの約70%以上で認められる¹⁾。*CDKN2A* は3つのexonをもち、p16/INK4aとp14/ARFという2つの蛋白をコードしている。p16/INK4aはサイクリン依存性キナーゼ(cyclin-dependent kinase; CDK)阻害因子であり、CDK4/6-cyclin Dを介してpRBのリン酸化を抑制し、細胞周期をG1期で停止させる。一方、p14/ARFはp53を分解するMDM2活性を抑制し、p53の機能を安定化している。*CDKN2A* の不活性化変