

BRAF 阻害薬による悪性黒色腫微小環境の paradoxical activation の分子機構

Paradoxical activation of melanoma microenvironments by BRAF inhibitors

平田 英周

Eishu Hirata

金沢医科大学病理学 I 講師

SUMMARY

分子標的治療に対する薬剤耐性機構を解明することは、がんの治癒に向けた治療戦略においてきわめて重要なポイントである。薬剤耐性には初期薬剤耐性と獲得薬剤耐性があり、前者は主に薬剤に対する初期応答に、後者は治療経過中の腫瘍再増悪に関与している。BRAF 変異を有する悪性黒色腫細胞は BRAF 阻害薬に対して多彩な初期応答を呈するが、この初期応答が BRAF 阻害薬による線維芽細胞の逆説的な活性化によって創り出される薬剤耐性環境によって

規定されることが明らかになった。さらに、全体としては増殖を示さない悪性黒色腫細胞もこの特殊な環境内では増殖を続けていることが明らかになり、遺伝学的に強固な獲得薬剤耐性をもつ細胞の発生源地になっているものと考えられる。分子標的治療においてはがん細胞のみならず間質細胞への薬剤の影響を考慮する必要があり、腫瘍局所に形成される薬剤耐性環境を同時に標的とすることが、がんの治癒に向けた治療戦略の一翼を担うものと期待される。

One of the most important points regarding targeted therapies for cancer treatment is the elucidation of mechanisms for drug resistance. Drug resistance can be classified into two categories, initial drug resistance and acquired drug resistance. Initial drug resistance appears to be associated with the degree of initial response to targeted therapies, while acquired drug resistance is strongly implicated in tumor recurrence and regrowth. Various degrees of initial responses to BRAF inhibitors are observed in BRAF mutant melanoma and, recently, initial drug resistance was clarified as being mainly caused by a drug-tolerant microenvironment resulting from melanoma-associated fibroblasts that are paradoxically activated by BRAF inhibitors. Melanoma cells inside this special microenvironment continue to proliferate even in situations where the overall tumor size is well-controlled, implicating that this microenvironment may be the source of melanoma cells with genetically robust acquired drug resistance. The effect of targeted drugs on both cancer cells and stromal cells should be considered during the treatment of cancer, and co-targeting the stromal cells or drug-tolerant microenvironments may be a novel and powerful strategy toward the cure of cancer.

KEY WORDS

- ◆悪性黒色腫
melanoma
- ◆BRAF 阻害薬
BRAF inhibitor
- ◆薬剤耐性
drug resistance
- ◆腫瘍微小環境
tumor microenvironment
- ◆がん関連線維芽細胞
cancer-associated fibroblast

はじめに

がん治療においては、正常組織にダメージを与えることなく、がん組織のみを効率的に除去・死滅させることが求められる。固形がんに対する治療として、実際の臨床においては手術療法・化学療法・放射線療法の組み合わせによる最も効果的な治療戦略が症例ごとに検討されているが、特に化学療法・放射線療法では正常組織へのダメージを完全に避けることは難しく、量的制限により十分な効果を得られにくいのが現状である。近年、がん遺伝子情報に基づいた分子標的薬の登場により、一部のがん種に対しては従来の細胞傷害性抗がん剤と比べて格段に効率よくがん細胞を死滅させることができるようになった。しかしながら、これら分子標的治療においても薬剤耐性ががん細胞の出現が

新たな問題となっている。

固形がん治療に用いられている代表的分子標的薬として、肺がんに対する上皮成長因子受容体(EGFR)阻害薬(ゲフィチニブ, エルロチニブ, アファチニブ)¹⁾⁻⁴⁾と悪性黒色腫に対する BRAF 阻害薬(ベムラフェニブ, dabrafenib)⁵⁾⁻⁷⁾が挙げられる。これらはいずれも臨床において劇的な効果を挙げているが、数ヶ月に及ぶ良好な初期応答ののちに薬剤耐性細胞の出現を認め、多くの症例において治癒を得ることなく再増悪することが報告されている¹⁾⁻⁷⁾。この薬剤耐性出現のメカニズムとして、EGFR に変異をもつ肺がんにおいては治療開始前から薬剤耐性を有するごく少数のサブクローンが存在する症例が確認されており³⁾、このような症例では EGFR 阻害薬の選択圧のもと、数ヶ月を経てこのサブクローンが優勢になるものと考えられている。一方、BRAF に変異をもつ悪性黒色腫においては薬剤耐性獲得の