

KRAS mutationに対する治療戦略の変遷 ～ファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬の失敗から AMG510(sotorasib)まで

Transition of treatment strategies for KRAS mutation～From farnesyltransferase inhibitor failure to AMG 510(sotorasib)

鈴木 慎一郎¹／林 秀敏²

Shinichiro Suzuki Hidetoshi Hayashi

近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門助教¹／講師²

はじめに

これまで、分子標的薬の創薬によって、特定の遺伝子異常があるがん患者に治療効果が還元されてきた。しかし、ヒトのがんで最も多くみられるrat sarcoma virus(RAS)遺伝子異常に対する治療薬はこれまで30年以上創薬が困難であった。近年、第I、II相臨床試験(CodeBreak100)の結果からKRAS^{G12C}変異に対してsotorasib(AMG510)が臨床的効果と安全性があることが示唆され、現在第III相無作為比較臨床試験が行われている。本稿ではこれまでのRAS遺伝子異常に対する治療の失敗から、KRAS阻害薬の現状、また今後の治療戦略について述べる。

RAS遺伝子について

RAS遺伝子は細胞内でがん遺伝子(oncogene)として働き、1982年にヒトで確認された。RASはラットの肉腫の原因ウイルスに名前が由来する分子量21kDaの単量体で、KRAS、HRASとNRASの3つから構成される。すべてのがんの30%にRAS変異が認められ、そのうちKRAS変異が80%と最も多くなっている。特に、KRASコドン12の点変異は、KRAS変異腫瘍の最大80%にみられ、そのうち41%がG12D、28%がG12V、14%がG12Cとなっている。KRAS^{G12C}は、非小細胞肺癌(NSCLC)で最も多く認められ、肺腺がんの約13%、大腸がん(CRC)の約3%、膀胱がん、子宮内膜がん、膀胱がん、卵巣がん、肺小細胞がんなど、その他の固形がんの約1～3%にも認められる¹⁾。

RASが活性化するメカニズム

RAS蛋白は細胞内へ産出され、その後さまざまな翻訳後修飾を経て細胞膜内面と結合する。RASは、C末端超可変領域のCAAX(C:システイン, A:脂肪族アミノ酸, X:末端アミノ酸)テトラペプチドモチーフのシステイン残基をファルネシル化*するファルネシル化*トランスフェラーゼ(FTASE)、あるいはゲラニル化*するゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ(FFTASE)によって修飾を受け、小胞体でRAS変換酵素1(RCE1)とイソプレニルシステインカルボキシメチルトランスフェラーゼ(ICMT)を介してホスホジエステラーゼ δ (PDE δ)でさらに修飾され、その後、ゴルジ体でのHRAS、KRASとNRASへのパルミテート脂肪酸付加を行うパルミトイルアシルトランスフェラーゼ(PAT)によって細胞膜内面と結合する(図1)²⁾⁴⁾。細胞膜内面と結合したRASはグアノシン二リン酸結合(RAS-GDP)の不活性化状態とグアノシン三リン酸結合(RAS-GTP)の活性化状態で存在する。活性化RASが下流シグナルを送ることで、生存、増殖などを促す。RAS-GDP/RAS-GTPサイクルは、受容体型チロシンキナーゼなどからグアニンヌクレオチド交換因子(GEF、たとえばSOS1)などのシグナル伝達によって活性型RASになり、GTPアーゼ活性化蛋白質(GAP、たとえばニューロフィブロミン)によって加水分解され不活性型RASになる。RAS変異によりGTP加水分解速度の低下と、RAS-GTPへの内因性交換速度が増加し、下流シグナルの活性化が生じる。RASの下流シグナル伝達経路は少なくとも10以上あり、特にMAPK(RAF-MEK-ERK)経路とPI3K(PI3K-AKT-mTOR)経路の2つが注目されている(図2)⁵⁾。

※：プレニル化とは疎水性のプレニル基を付加することである。ファルネシル化やゲラニル化はプレニル化の一種で、結合する炭素の数によって名称が異なる。プレニル化によって末端が疎水性になった蛋白質は、その疎水性の部分細胞膜内に挿入するため、蛋白質は細胞内膜につき留められる。つまり、プレニル化された蛋白質は、細胞内膜上に存在するようになる。