

抗EGFR抗体薬の耐性メカニズムと今後の展望について

[テーマ文献①] Misale S, Yaeger R, Hobor S, et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. Nature. 2012 Jun 28 ; 486 (7404) : 532-6.

[テーマ文献②] Bertotti A, Papp E, Jones S, et al. The genomic landscape of response to EGFR blockade in colorectal cancer. Nature. 2015 Oct 8 ; 526 (7572) : 263-7.

教授 上田正射¹⁾, 教授 水島恒和²⁾, 教授 土岐祐一郎¹⁾, 教授 森 正樹¹⁾
 Masami Ueda Tsunekazu MIZUSHIMA Yuichiro DOKI Masaki MORI

1) 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座消化器外科学

2) 大阪大学大学院医学系研究科炎症性腸疾患治療学寄附講座

※編集部註：本稿は2016年6月に執筆されました。

Summary

癌 の特定の遺伝子に対する分子標的治療薬の研究が進んでいるなか、大腸癌において抗EGFR抗体薬はKRAS野生型症例の予後を改善することが示されている。しかし、一時的に腫瘍抑制効果を認めるものの、ほとんどの症例で治療耐性を獲得することが問題となっており、治療耐性獲得にかかわる機序を明らかとすることが肝要である。Misaleらは抗EGFR抗体薬の耐性獲得において、KRASのさまざまな遺伝子異常が関与していることを明らかとした。さらに、Bertottiらは

抗EGFR抗体薬の耐性に関与する遺伝子について網羅的に解析し、MAPKシグナル経路、PI3K/AKTシグナル経路および他の受容体型チロシンキナーゼに関与する遺伝子の変化が出現することを証明した。また、近年血液サンプルを用いた抗EGFR抗体薬の耐性獲得の診断についての研究が大いに進んでいる。抗EGFR抗体薬に対する耐性を獲得した大腸癌症例において、診断および治療を含めた個別化治療が発展することが示唆され、今後さらなる予後の改善が期待される。

Key words

➤大腸癌 ➤抗EGFR抗体薬 ➤KRAS 遺伝子変異 ➤網羅的遺伝子解析 ➤個別化治療
 ➤circulating tumor DNA (ctDNA)

はじめに

近年、大腸癌の進展にかかわるシグナル伝達経路に対するさまざまな分子標的薬の開発が行われてきている。そのなかでも、抗上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor ; EGFR)抗体薬であるセツキシマブ、パニツムマブは、ともにKRAS野生型大腸癌に対して、良

好な治療効果が示されており、現在切除不能大腸癌においてもっとも重要な薬剤である。EGFRは多様な細胞に発現する受容体型チロシンキナーゼであり、大腸癌の80%以上でEGFRは亢進し、下流のMAPKシグナル経路やPI3K/AKTシグナル経路を活性化することで癌の増殖、浸潤、転移を亢進する(図1A)。セツキシマブ、パニツムマブはEGFRに結合し、下流のMAPKシグナル経路およ