

活性化させる阻害剤

須藤龍彦

RAS-ERK 経路は、正常な細胞増殖だけではなく、ヒトのガンにおいても大きな役割を担っていることが知られている。この経路は、RAS-RAF-MEK-ERK から成っており、活性化型 RAS が RAF を細胞膜へ導くことで開始され、下流のキナーゼを順次活性化する。この経路の異常な活性化はメラノーマで特に顕著で、RAF(B-RAF は、ヒトガンで、キナーゼの中で最も高頻度に変異が見られる)、RAS の活性化型変異がそれぞれ患者の 40%、30%の割合で見られる。それゆえ、この経路をメラノーマ治療の標的とすることが試みられてきた。その過程で、抗ガン活性を示す RAF 阻害剤投与により、25%の患者に角化アントーマ(過形成)や時には扁平上皮ガンが出現し、投与中止によりそれらが消失することが明らかになってきた。不活性化型 RAF 変異を持つメラノーマ患者が存在することも知られており、未解明のガン化機構の存在が示唆されている。今回、この現象を説明できる機構のひとつが明らかになったので、今後の薬剤開発の参考になると考え紹介する。

紹介論文

Raf inhibitors transactivate Raf dimers and Erk signaling in cells with wild-type B-Raf

Poulikakos PI, Zhang C, [Bollag G](#), Shokat KM & Rosen N.

Dept. of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA

Nature 464, 427-431, 394 (2010)

要旨

RAF の ATP 拮抗阻害剤が、変異型 B-RAF を持つ細胞の ERK 経路を阻害するのに対して、正常 RAF を持つ細胞では、活性化することを見出した。2 量体を形成する RAF の一方に阻害剤が結合すると、結合していない他方を活性化し、活性化型 RAS 依存的に ERK 経路を活性化する。一方、活性化型変異 B-RAF を持つ細胞では、阻害剤により ERK 経路を遮断できる。このことから、RAF 阻害剤は B-RAF に変異があるときのみ有効であることが分かる。さらに、RAF 阻害剤の抗がん治療成績が MEK 阻害剤に比べて高いことや、MEK-ERK 経路の活性化による副作用もこのことから説明できる。さらに、変異型 B-RAF を持つガンでは、正常 RAF の高発現や RAS 活性の上昇が、薬剤耐性を付与しうると言うことを示唆している。

第 I 相試験 に関する文献

Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma

[Bollag G](#), [Schlessinger J](#), et al.: [Plexxikon Inc.](#), California, **Yale Univ.**, Roche Pharmaceuticals USA and many)

Nature doi:10.1038/nature09454, (2010)