

MAPK 阻害剤って何なの？

1. MAPK シグナル伝達経路ってなに？

Mitogen-activated protein kinase (MAPK)シグナル伝達経路は、生物の生存に関わる様々な機能を調整するための細胞内の伝達システムです。細胞の外からの刺激を細胞は受容体と呼ばれるアンテナで受け取り、細胞の中のタンパク質が次々に刺激を伝達していきます。そして、その刺激が核まで伝わり、タンパク質の合成へとつながり、生体機能（細胞増殖、細胞分化、代謝調節、免疫機能調節、細胞ストレス反応、アポトーシスなど）は適切に調整されます。ヒトの細胞には複数の MAPK シグナル伝達経路が存在しますが、組織球症の発症に強く関与するのは、“ERK 経路（Ras/Raf/MEK/ERK 経路）”です。いわゆる「がん細胞」では、この ERK 経路に異常が起きて、外から刺激が来なくても常にスイッチが On になって、刺激が伝わり続ける状態になっていることが多々あります。ほとんどの LCH 患者さんにおいて、LCH 細胞の ERK 経路に異常が起きていることがわかってきています。

2. 組織球症では MAPK シグナル伝達経路の遺伝子変異はどのくらい割合で存在するの？

ERK 経路の異常は、その経路にあるタンパク質の設計図の書き間違い、すなわち遺伝子変異によって生じます。2010 年に LCH 患者さんの約半数が、ERK 経路の BRAF タンパクの遺伝子に *BRAF* V600E という遺伝子変異があることが、ほとん

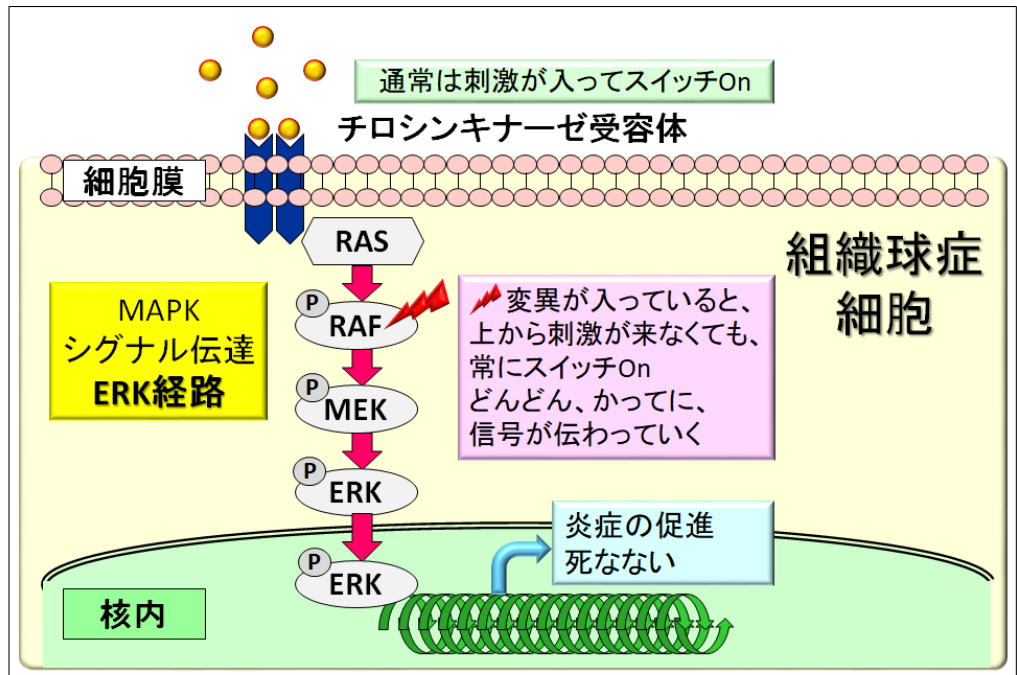


図1. 組織球症の細胞ではERK経路が常にスイッチOnになっている

どすべての LCH 患者さんで ERK 経路のスイッチが常に On になっていることがわかりました（図1）。これをきっかけにして、RAF 蛋白の次に刺激が伝わるタンパク MEK1 (*MAP2K1*) など、ERK 経路 (Ras/Raf/MEK/ERK 経路) のタンパク質の遺伝子変異が次々に見つかりました。LCH を含めた組織球症の患者さんの約 8 割に ERK 経路の遺伝子変異が明らかになっています。スイッチ On になることによって、組織球症の細胞は死ななくなり、ひどい炎症を引き

起こすようになります。

3. 組織球症に対する MAPK 阻害剤の効果について

ERK 経路に遺伝子変異が生じ、ERK 経路のスイッチが常に On になってしまうことが、組織球症になる根本的な原因だと考えられています。このため、この ERK 経路のスイッチを断ち切る薬、すなわち MAPK 阻害剤が組織球症に効くのではないかと期待されてきました。

2013 年に初めて Erdheim-Chester 病という組織球症に対して BRAF 阻害剤 (Vemurafenib) が効いた報告されました。この論文の題名には“Dramatic efficacy of vemurafenib”「劇的に効いた」と記載されており、組織球症に対する BRAF 阻害剤の効果の高さを象徴する報告でした。さらに、*BRAF*^{V600E} 変異陰性の組織球症に対しても MEK 阻害剤 (Cobimetinib) が効いたと 2019 年に報告されました。さらに、BRAF 阻害剤 (Vemurafenib) は小児の難治性 LCH 患者さんにも有効性が高く、LCH の症状がすぐに消えることがわかってきました。

MAPK 阻害剤を内服すると症状はすぐに消えますが、この薬だけで遺伝子変異のある細胞が消えてなくなることはありません。なので、飲むのを止めるとほとんどの患者さんが再発します。MAPK 阻害剤によって皮膚や肝臓に副作用が出るのが結構あります。また、MAPK 阻害剤で症状が消えても中枢神経変性症 (LCH で今一番ホットな話題「中枢神経変性症」を参照) には十分な注意が必要です。

4. 組織球症に対する MAPK 阻害剤の承認状況は？ (表 1)

MAPK 阻害剤は、皮膚がんである悪性黒色腫などに対して承認され幅広く使われていますが、組織球症に対してはなかなか承認されませんでした。

表 1. MAPK 阻害剤の承認状況

承認状況	薬剤名	適応症
2011 年 FDA 承認	ベムラフェニブ(B)	切除不能あるいは転移性悪性黒色腫
2014 年 国内承認	ベムラフェニブ(B)	<i>BRAF</i> 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
2016 年 国内承認	ダブルフェニブ(B) +トラメチニブ(M)	<i>BRAF</i> 変異を有する悪性黒色腫・切除不能な進行再発非小細胞肺癌
2017 年 FDA 承認	ベムラフェニブ(B)	<i>BRAF</i> ^{V600E} 変異を有する Erdheim-Chester 病
2019 年 国内承認	エンコラフェニブ(B) +ビニメチブ(M)	<i>BRAF</i> 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
2020 年 FDA 承認	エンコラフェニブ(B) +ビニメチブ(M) +セツキシマブ	<i>BRAF</i> 変異陽性結腸・直腸がん
2022 年 FDA 承認	ダブルフェニブ(B) +トラメチニブ(M)	6 歳以上の <i>BRAF</i> ^{V600E} 変異を有する切除不能または転移のある固形がん
2022 年 FDA 承認	コビメチニブ(M)	成人組織球症 (LCH, Erdheim-Chester 病, Rosai-Dorfman 病) *MAPK 経路の遺伝子変異の有無を問わない
2023 年 国内承認	ダブルフェニブ(B) +トラメチニブ(M)	標準的な治療が困難な <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍 (結腸・直腸がんを除く) *組織球症患者は本薬剤の投与対象。(体重 26kg 以上) <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病

2017 年に「*BRAF*^{V600E} 変異を有す

B, BRAF 阻害剤; M, MEK 阻害剤

る Erdheim-Chester 病」に対して BRAF 阻害剤である Vemurafenib がアメリカの FDA によって初めて承認されました。その後、MEK 阻害剤である Cobimetinib が「遺伝子異常を問わず成人組織球症」に対して FDA によって承認されました。

日本においては、長らく組織球症に対して BRAF/MEK 阻害剤の承認が得られていませんでしたが、2023 年 11 月に世界で初めて BRAF 阻害剤であるダブラフェニブ（タフィンラー®、ノバルティスファーマ）と MEK 阻害剤であるトラメチニブ（メキニスト®、ノバルティスファーマ）の併用療法が「標準的な治療が困難な BRAF^{V600} 遺伝子変異を有する組織球症」に対して承認されました。ただし、今のところカプセル剤だけで、小児が内服しやすいような剤型はなく、細かな用量調節ができません。よって、体重 26kg 以上の患者さんのみが治療の対象となります。

5. MAPK 阻害剤であるダブラフェニブ・トラメチニブ投与までの検査

国内においてダブラフェニブ・トラメチニブの治療を行うとき、「BRAF^{V600} 遺伝子変異を有」するという制限がついていますので、腫瘍細胞に BRAF^{V600} 遺伝子変異があることを確かめる必要があります。検査方法としては、がんの種類にかかわらず BRAF^{V600} 遺伝子変異を検出するためのコンパニオン診断薬である“MEBGEN™ BRAF3 キット”と、“がんゲノムプロファイリング検査”があります。組織球症では、病変の中の腫瘍細胞の割合が少ないことが多々あるので、コンパニオン診断薬では、変異が検出できない可能性もあります。“がんゲノムプロファイリング検査”を用いると、腫瘍細胞の割合が比較的数なくても変異の検出が可能ですが、エキスパートパネルとよばれる専門医の会議で本当に確かな遺伝子変異かどうかを検討した後に、ダブラフェニブ・トラメチニブ投与に対する推奨を得る必要があります。

6. BRAF^{V600} 変異陽性の体重 26kg 以上の組織球症患者さんに対する MAPK 阻害剤の観察研究について

2023 年 11 月にダブラフェニブ・トラメチニブが組織球症に対して日本で承認されましたが、「どのような患者さんに投与するのがよいのか?」、「どのくらいの薬の量が最も良いのか?」、「どのくらいの期間飲めばいいのか?」、「2つの薬を合わせて飲むほうが良いのか?」、「ほかの薬と併用したほうが良いのか?」、「副作用が出たときはどうすればよいのか?」、など、今後明らかにしていけないといけなことがたくさんあります。みんながバラバラに好き勝手に薬を使っているのは、このようなことは明らかになりません。きちんと解決するためには、ダブラフェニブ・トラメチニブ投与を受けた患者さんに観察研究に参加いただいて、データを集めていくことが大切です。観察研究の詳細については、「臨床研究について>医師の方々へ>Histiocytosis-MAPKi 研究」を参照ください。

7. BRAF^{V600} 変異陽性の体重 26kg 未満の組織球症患者さんに対する MAPK 阻害剤について

現在のところ、26kg 未満の患者さんに日本で承認されている MAPK 阻害剤はありません。この問題を解消するため、患者申出療養制度を利用した、BRAF V600 変異陽性小児湯用に対するダブラフェニブ・トラメチニブの第 II 相試験が、北海道大学で行われています。この試験に参加すれば、26kg 未満の患者さんは小児用剤型で治療が可能です。詳細については、「臨床研究について>医師の方々へ>B-AMBITIOUS 試験」を参照ください。

7. もっと詳しく知りたい方への参考文献

1. Thermo Fisher scientific. 【いまさら聞けないがんの基礎 9】 Ras/Raf/MEK/ERK (MAPK)シグナル伝達経路とは？. <https://www.thermofisher.com/blog/learning-at-the-bench/cancer9/>. (accessed 11 March 2024)
2. ノバルティス ファーマ株式会社. プレスリリース. ノバルティス、「タフィンラー®」「メキニスト®」併用療法の BRAF 遺伝子変異陽性の固形腫瘍および有毛細胞白血病に係る効能及び小児用法・用量追加の承認を取得. <https://www.novartis.com/jp-ja/news/media-releases/prkk20231124>. (accessed 11 March 2024)
3. 石井 暢也. 【がん治療薬の研究開発戦略 1】 やっと来たがん分子標的の大家、MEK/RAF MAPK 経路阻害薬の研究開発. 日本薬理学雑誌. 2013; 141: 15-21.
4. Donadieu J, Larabi IA, Tardieu M, et al. Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. J Clin Oncol. 2019; 37: 2857-2865.
5. Ablu O. Langerhans cell histiocytosis: promises and caveats of targeted therapies in high-risk and CNS disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2023; 2023: 386-395.