

□文献紹介□

神経線維腫症治療における MEK 阻害薬の有効性

神経線維腫症 1 型 (neurofibromatosis type 1: NF1) は、神経線維腫の多発や悪性末梢神経鞘腫 (malignant peripheral nerve sheath tumor: MPNST) の発生をきたす遺伝性疾患である。原因遺伝子 *NF1* の遺伝子産物であるニューロフィブロミンは、RAS を抑制性に調節する機能を有し、RAS/RAF/MEK 系のシグナル伝達の重要な調節因子と考えられている。MPNST の治療には外科的切除術や化学療法などがあるが、いまだ有効な治療法は確立されていない。著者らはこれまでの研究で、ヒトとマウスの MPNST や神経線維腫のトランスクリプトーム解析を行い、RAS/RAF/MEK/ERK 系の活性化が腫瘍形成に重要であることを示してきた。今回、それらのカスケードを制御する MEK 阻害薬が NF1 治療に有効であるかを検証した。

本研究では、Schwann 細胞において特異的に *NF1* をノックアウトしたモデルマウスと、ヒトの MPNST 細胞を移植したヌードマウス (human MPNST xenografts) の 2 種類のマウスモデルを用いて MEK 阻害薬の効果を測定した。まず、*NF1* ノックアウトマウスに MEK 阻害薬を使用したところ、治療開始後 2 か

月間で神経線維腫の腫瘍量の縮小が MRI 画像上で確認できた。また、MPNST 培養細胞に MEK 阻害薬を加えると、RAS の下流である ERK の活性化が解除され、濃度依存性に細胞増殖が抑制された。さらに、MPNST 細胞を移植したマウスモデルにおいても、MEK 阻害薬投与により MPNST 腫瘍増殖が抑制され、平均生存期間が約 2 倍に延長された (22.5 vs. 52.5 days; $p < 0.0001$)。

以上から、MEK 阻害薬は RAS 系のシグナルカスケードを抑制し、生存期間や予後を改善することが示された。本研究は、MEK を標的とした阻害薬が NF1 腫瘍の治療に奏効する可能性を示した。本結果に基づき、MEK 阻害薬による MPNST 治療の治験がアメリカで行われている。

Jessen WJ, et al: MEK inhibition exhibits efficacy in human and mouse neurofibromatosis tumors. *J Clin Invest* 123: 340-347, 2013

(慶應義塾大学 齋藤 苑子)