



Title	RCAS1をターゲットとした新たながん分子標的治療開発に関する研究
Author(s)	園田, 順三
Citation	癌と人. 2012, 39, p. 45-46
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20099
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

RCAS1 をターゲットとした 新たながん分子標的治療開発に関する研究

園 田 顯 三*

本邦でのがん罹患および死者数は増加傾向にあり、国立がん研究センター統計によると2006年の罹患者総数は693,784人となっています。また、2010年の厚生労働省人口動態統計によると、がんによる死者数353,499人は総死者数の29.5%を占め死亡種別での第1位です。がんによる死者数が増加している背景には、初期病変ではなく進行した状態で発見されることや、再発した際に治療が困難となることが挙げられます。このため、現在のがん治療では予後不良な進行・再発がんに対し新たな治療法の開発が望まれていますが、細胞の増殖や機能に関与する複数の分子をターゲットとした標的治療が臨床応用されるようになりました。しかし、当初期待していた程に満足いく治療効果を認めるに至っておらず、標的とされる分子によっては甚大な有害事象が生じることも報告されています。この現状を打開するためには、多数の候補分子の中から有効性と安全性が期待出来るものを効率よく選択する必要がありますが、候補分子の基礎的解析が進捗し臨床的意義が理解されているRCAS1は當に有望な標的分子と考えられます。

RCAS1は当方の研究活動において子宮頸癌細胞株から単離された膜タンパクであり、分泌型に変換されることにより末梢血Tリンパ球やNK細胞を含むRCAS1受容体発現細胞に細胞死を誘導します。RCAS1に関してこれまで140を超える科学論文報告がありますが、腫瘍細胞と周囲間質細胞の双方に質的変化を誘導することによって腫瘍の進展に寄与することが証明されてきました。RCAS1生物活性を理解し、RCAS1の発現および機能を人為的に変調させ

ることによって新たながん治療戦略を構築することを目的とした研究を現在展開していますので、研究の一環を紹介したいと思います。

RCAS1は子宮頸癌のみならず脳腫瘍、口腔癌、肺癌、胸膜悪性中皮腫、食道癌、胃癌、膵癌、胆囊癌、胆管癌、大腸癌、消化管間葉系腫瘍、前立腺癌、腎癌、子宮体癌を含む計15種類の悪性腫瘍での予後因子であることが報告されています。また、複数の悪性腫瘍における分化度、腫瘍径、臨床進行期、浸潤、脈管侵襲、リンパ節転移等と有意な相関を示すことも確認されています。興味深いことに、子宮頸部や体部の前がん状態（異形成および増殖症）では低頻度の発現しか認められないのに対し、浸潤癌へと進行することによってRCAS1発現頻度が増加していました。RCAS1は分泌型となり子宮頸癌では膣分泌液中に検出されますが、子宮癌および卵巣癌患者血清中には健常者に比し高濃度のRCAS1が分泌され、RCAS1値の推移は治療後の経過と相関することが明らかとなりました。さらに、臨床的には腫瘍マーカーとして有用であり、細胞死を誘導する生物活性を有することからバイオマーカーであることが証明されました。RCAS1が臨床的に腫瘍マーカーとして有用であるという知見は、肺癌、胸膜悪性中皮腫、膵癌、胆囊癌、胆管癌、大腸癌、パジェット病でも得られています。RCAS1が末梢血Tリンパ球に細胞死を誘導することが報告されてから、臨床検体を使用した解析が行われてきましたが、子宮頸癌組織を使用した検討では腫瘍細胞に発現するRCAS1に相関して腫瘍周囲リンパ球に細胞死が誘導されていました。同様の知見は脳神経膠腫、口腔癌、肺癌、乳癌、食道癌、

胃癌, 胆管癌, 大腸癌でも得られています。この結果から RCAS1 を介して腫瘍細胞が生体内の免疫監視機構から逃避することによって, 腫瘍の進展に寄与することが想定されます。一方で RCAS1 は免疫担当細胞の細胞死誘導以外にも, 血管新生を含む腫瘍間質の質的変化を惹起して腫瘍増殖を促進することが認められています。以上の研究成果から, RCAS1 が悪性腫瘍の特性を表現する重要な分子であることが理解され, 標的治療における新たなターゲットとなり得ることが示唆されました。

RCAS1 は悪性腫瘍のバイオマーカーであり膜型から分泌型へ変換されることによって細胞死を誘導する生物活性を獲得することから, RCAS1 を標的とした複数のがん治療戦略が立案可能です。過去 20 年間の分子生物学的研究の進歩により, 担がん生体内で産生され腫瘍特性を表現するバイオマーカーに関する知見が飛躍的に増大しました。これらのバイオマーカー

は病態の理解を助け, 診断・治療の過程では有力なツールとなります。このシステムを臨床応用した究極が分子標的治療です。RCAS1 を標的とする治療戦略としては, 発現, 機能, 分泌機構の制御等が考案されますが, 近年の生物学, 生化学, 工学領域の進歩が新規治療法開発の一助となると考えます。本邦で開始されたオリジナリティーの高い RCAS1 研究が医学研究の最終目標である「ベンチからベッドへ」と標記される基礎と臨床研究の架け橋となり, 今なお根治出来ない悪性腫瘍を含めた疾患の新たな治療法開発に帰結することを期待しています。

最後に, 本研究を展開するにあたり貴重な研究助成を賜りました大阪癌研究会にこの場を借りて深く御礼申し上げます。貴財団の益々のご発展を心から祈念いたします。

*九州大学病院産科婦人科
平成 22 年度一般学術研究助成金交付者