The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	FGF-R2阻害剤およびTGF β -R阻害剤を用いた胃癌分子標的治療の検討
Author(s)	八代, 正和
Citation	癌と人. 2010, 37, p. 46-47
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23568
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

FGF-R2 阻害剤および TGF β -R 阻害剤を用いた胃癌分子標的治療の検討

八 代 正 和*

胃がんの約1割に「スキルス胃がん」と呼ばれる型の胃がんが存在します。スキルス胃癌は他の胃がんに比べれば非常に進行が早く，スキルス胃がんと診断された時点ですでに約半数の人が腹膜転移などの遠隔転移が伴っているため，治療に難渋するがんです。たとえ手術で切除できたとしても再発率が高くタチの悪い癌です。近年，胃癌全体の死亡率は減少し，治療成績が向上していますが，スキルス胃癌に関しては5年生存率が10%程度と依然治療成績不良です。スキルス胃がんは，隆起や潰瘍形成せずに胃の広い範囲にわたって癌細胞が広がり，胃が板状に硬くなるタイプの胃癌と定義されています。

一般的な胃がんは，胃の表面粘膜に出来たがん細胞がそのまま表面で増え腫瘤状に大きくなるので，癌がわかりやすいです。ところが，スキルス胃がんは，がん細胞が胃の表面粘膜の下に潜るように広がりながら増えていくため，胃の広い範囲にがんが増えていても表面の病変は小さく，一見正常の胃と区別がつきにくいため発見が難しいのです。さらに進行すると，やがて胃が縮み上がるような形になり，胃全体が硬くなって内腔も狭くなっていきます。

スキルス胃癌組織を顕微鏡で観察しますと，癌細胞が線維成分と共に増殖や浸潤をしている様子が見られます。この線維成分は，スキルスの硬さの一因となっていますが，単なる硬さだけの役割でなく癌細胞の成長にも影響することが考えられています。つまり，線維芽細胞が産生する線維芽細胞増殖因子 fibroblast growth factor-7（FGF7）がスキルス胃癌細胞の増殖を促進させ，また trasnsforming growth factor-β (TGF-β) がスキルス胃癌細胞の浸潤を促進しています。K-sam 遺伝子という癌遺伝子があります。これはスキルス胃癌細胞で増幅している遺伝子として発見されました。この遺伝子は，FGF 受容体2（FGFR-2）と相同性があり，スキルス胃癌などの低分化型胃癌で増加しています。FGF7 はこの FGFR-2 に結合し増殖シグナルを癌細胞に伝達します。このような癌細胞と線維芽細胞との相互作用がスキルス胃癌の病態の一つです。スキルス胃癌は癌細胞自身の悪性度も高いのですが，さらに周囲の細胞を利用

して増殖浸潤する力を得ているところが，極めて悪性度の高い理由です。

以上の如くスキルス胃癌は臨床的にも生物学的にも他の胃癌と異なった特徴をもつにもかかわらず，依然として他の胃癌と同様の治療が行われています。治療成績向上にはスキルス胃癌の病態に立脚した特有の治療法開発が重要です。今回の研究で，我々はスキルス胃癌の病態に基づいた分子標的治療薬の開発を検討しました。それは，線維芽細胞増殖因子受容体-2（FGF-R2）やトランスフォーミング増殖因子-β受容体(TGF-βR)などスキルス胃癌細胞に特徴的に発現し増殖進展に関与している分子を攻撃する治療法の開発です。そして，このFGF-R2やTGF-βRを阻害する低分子化合物が，スキルス胃癌治療に有用であるという研究結果が得られました。すなわち，協和発酵キリン株式会社医薬探索研究所で開発されたFGF-R2阻害剤Ki23057は，スキルス胃癌細胞の増殖に関与するFGF-R2シグナルを抑制し，癌細胞増殖抑制と癌細胞死（アポトーシス）をおこしました。さらに，腹膜転移したマウスにこのKi23057を経口投与しますと，癌性腹水が減少し，播種性転移結節も縮小・減少し，マウスの延命効果が示されました。また，TGFβ-Rを高発現する胃癌は悪性度が高いのですが，京都薬科大学薬品製造教室で開発されたTGFβ-Rシグナル阻害剤A-77と抗癌剤TS-1を併用投与すると，マウスに作成されたスキルス胃癌のサイズやリンパ節転移が抑制されました。これらのことから，FGF-R2やTGFβ-Rを分子標的とする治療はスキルス胃癌治療に有望と考えています。今後，臨床開発を目標にさらに研究を進めたいと思います。

現在，胃がんの治療は，がんを切除する手術が最も有効な治療手段です。スキルス胃がんも基本的には外科手術が第1選択ですが，術後の5年生存率が10～20%と，決して高い数字とは言えません。最近20年間のスキルス胃癌手術症例の治療成績に明らかな改善は見られません。スキルス胃癌の手術的治療は，ほぼ上限レベルに到達したことがうかがえます。スキルス胃癌の成績向上には新しい治療法の開発が必要です。近い将来，臨床試験による科学的根拠のある治療の決定と分子生物学的な知見に基づく新規治療の開発が重要と考えます。

最後になりましたが，本研究を遂行するにあたり，大阪癌研究会から研究助成を賜りましたことを深く感謝いたします。

＊大阪市立大学　大学院医学研究科
老年腫瘍病態学講座
平成20年度一般学術研究助成金交付者