OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	分子標的治療薬の開発
Author(s)	田口, 鐵男
Citation	癌と人. 2006, 33, p. 5-7
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23675
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

分子標的治療薬の開発

田　口　鐵　男*

§1．がん治療が新時代を迎えようとしている

がんは遺伝子の異常によって引き起こされる。がんの分子生物学的解析は，1980 年代のがん遺伝子の発見に始まった。感染によって動物に腫瘍を引き起こすレトロウイルスのゲノム（genome）にがん遺伝子が見出され，V-onc とよばれた。これらのV-oncはもともと正常細胞のゲノムにあるがん遺伝子 proto-oncogene がウイルスゲノム中に取り込まれ，部分的に構造や機能が変化したものである。動物細胞中のがん遺伝子は変異したものを含めて c-onc と呼ばれ，それらがん遺伝子の活性化の分子機構として，点突然変異による遺伝子産物のアミノ酸配列の変化，増幅（ゲノムにおけるコピー数の増加），転座による異常融合遺伝子の生成や強力なプロモーター領域に連結されることによる過剰発現が見出されている。一方，がん抑制遺伝子は，正常細胞では機能しているもののがん化に伴って非活性化される遺伝子で，2 つのアレル（対立遺伝子）の両方が非活性化されることでがん化に結びつく。非活性化の機構としては，遺伝子の欠失や点突然変異といった構造異常のほかにプロモーター領域のメチル化による発現抑制がある。これら 2 種類のがん関連遺伝子は，細胞周期・DNA 合成と修復・シグナル伝達系・遺伝子発現制御，細胞接着など，正常細胞の増殖・分化・細胞死に重要な役割を果たす遺伝子群であることが明らかになってきた。したがって，これらの遺伝子の異常によって増殖の促進・分化阻害・アポトーシス抑制・細胞接着異常・血管新生・転移といったがんの生物学的特性を説明することができる。さらに，これら複数の遺伝子異常は多段階に蓄積してがんの発生から進展に関与すると考えられ，ゲノムの不安定性がこの過程において重要なバックグラウンドとなっている。すでにヒト正常細胞からは 3 つの遺伝子異常の蓄積でがん化が起きることが示されておる（Hahn W. C. et al.; Creation of human tumour cells with defined genetic elements. Nature 400: 464-468, 1999)。

がん化を引き起こす遺伝子の異常を直接補正することができれば，がん化は解除され，細胞は本来の運命に従うことが可能となる。しかしながら，このような遺伝子治療の技術はいまだ確立していない。分子生物学のセントラルドグマに従えば，これら異常遺伝子は m RNA に転写されたんぱく質に翻訳されてその機能を発揮する。したがって，ゲノムより下流側で，これらの遺伝子の発現やたんぱく質の機能を阻害することが考えられた。また，異常遺伝子の直接の産物でなくとも，がん細胞で重要な役割を担っているシステムを構成する因子も対象とすることができる。このように，がん化のメカニズムに関与する個々の分子を標的にした薬剤が分子標的治療薬である。広義には，がん化に直接関与していないががんに特有な分子を標的にした薬剤や，がんの進展に寄与するような宿主側の応答細胞の分子を標的にする薬剤も含まれる。ただし，このように特定の分子に対して設計された分子標的治療薬ではあるものの，実際に使用してみると異なった作用機序が見出されることがある。

従来の抗がん剤が DNA やトポイソ・メラーゼ，核酸代謝経路のような正常細胞にも共通するような部位を標的として，腫瘍細胞の感受性の違いによってスクリーニングされたのと異なり，分子標的治療薬は分子生物学的解析された特定の分子を標的にデザインされた。そのため，抗腫瘍効果の特異性が高まる一方，正常細胞における標的分子の重要度によっては予期せぬ副作用が出現することがある。逆に，従来の抗がん剤とは異な

＊大阪大学名誉教授，（財）大阪癌研究会常任理事

る副作用プロファイルを有するため，新たな併用療法の展開が期待される。また，標的分子の発現や機能の有無によって，その臨床効果が大きく左右される為，DNA チップなどの分子生物学的手法を用いてあらかじめ治療効果を予測することも必要となる。分子標的治療薬は，このようにがんの個性診断と組み合わせることによって個別化治療を可能にし，より安全性と有効性を高めていくことが期待される。

§2．分子標的治療薬開発の流れ

分子標的治療薬の開発はがんの分子生物学的研究と並行して進められてきた。新しい分子や系が明らかとなると，治療標的として適切かどうかが検証された。また，標的に対するアプローチについても分子生物学的手法に依存している。さらにたんぱく質と相互作用する薬剤のスクリーニング法が開発され，タンパク質分子を標的とする薬剤のスクリーニングが容易になったことも重要である。

分子標的薬剤開発の流れは 3 つに大別されている。もちろん，その他にも無数の試みがなされている。

(1) 分化誘導から ATRA へ

1970 年代にはじまった培養白血病細胞株に種々の物質を添加して分化を誘導する研究は，DMSO やレチノイドで好中球系に，ビタミン D_3 や TPA による探求系に分化することが示された。これらの分化誘導活性を示す物質はほとんどが実際の効果に乏しかったが，1988 年中国の Huang ME, Wang H. らによって ATRA (all-trans retinoic acid) 単剤で急性前骨髄球性白血病（APL）患者 24 例中 23 例に完全溶解が得られたという驚異的な報告がなされた。ATRA の効果はフランスで直ちに追試され，90 年代の前半には APL の標準療法となった。1991 年には APL の病因遺伝子が t(15;17) の転座点よりクローニングされ，レチノイン酸受容体 α(RAR α）遺伝子と PML 遺伝子が融合していることが明らかにされた。

ATRA は偶然に見出された理想的な分子標的治療薬であった。この ATRA の臨床応用からは，がん化を引き起こす特定の蛋白質の機能を阻害することにより合理的な治療が可能となった。そして，このような薬剤での治療では骨髄抑制を始めとする従来の抗がん剤にみられたような副作用がないことがみてとれ，分子標的治療薬の開発に強いインパクトを与えた。

(2) チロシンキナーゼ阻害剤

がん遺伝子研究の進展に伴って，それらがコードしている蛋白質は増殖因子，増殖受容体・チロシンキナーゼ・セリンースレオニンキナーゼ・GTP 結合蛋白質・転写因子などであることが明らかになった。このうちチロシンキナーゼは細胞内のキナーゼのわずかを占めるにすぎないが，増殖シグナル伝達の基本的なメカニズを担っている。例えば，慢性骨髄性白血病（CML）においては，強力なチロシンキナーゼ活性を有する異常融合蛋白 Bcrh-Abl が細胞内で増殖シグナルを発して細胞のがん化を促進している。したがって，これらシグナル伝達にかかわるチロシンキナーゼは格好の標的分子と考えられた。1980 年代の前半には，quercetin, genistein herbimycin A.erbstatin などチロシンキナーゼ阻害活性を有する物質が自然界より精製された。これらの物質はチロシンキナーゼ型がん遺伝子でトランスフォームした細胞をもとに戻すことができたが，特定のチロシンキナーゼに特異性を有さなかった。1980 年代後半に入り tryphostin と呼ばれる一連の化合物が合成され，AG518・AG957・AG1112 は Abl チロシンキナーゼに特異的に結合し分化誘導活性を示した。Ciba-Geygy（Novartis）では 1980 年後半プロテインキナーゼ C を標的とした化合物のなかから 2-phenylaminopyrimicline を見出し，これからの一連の誘導体のスクリーニングから STI571（signal transduction inhibitor）を開発した。この物質は Imatinib mesilate として市場に送られ CML クローンを効果的に消滅させ，CML の予後を劇的に変えた。Imatinib の成功は，低分子の分子標的治療薬の開発を加速させ，受容体型および非受容体型チロシンキナーゼ・RAS など，主としてシグナル伝達系の分子を標的とした薬剤が次々と登場することとなった。

(3) モノクローナル抗体

モノクローナル抗体は 1975 年に hybridoma を用いた作成法が発表され，1980 年には悪性リンパ腫症例に対して最初のモノクローナル抗体の投与が報告された。毒性が低く腫瘍細胞を選択的に傷害する治療法として期待され，1980 年代前半までにモノクローナル抗体が盛んに作成されたが，標的として適切な抗原を選択できなかったこと，マウス型抗体であったことの 2 つの問題点を抱えていた。その後種々の努力によって，腫瘍に比較的特異的な分子を標的として選択できる環境を整え，CD20 などの分化抗原や腫瘍に発現増強がみられる HER2 のような抗原に対して抗体が開発されることとなった。同時に，遺伝子工学的手法によって，定常部をヒト由来としたキメラ抗体や，超可変部位以外をヒト型としたヒト化抗体が作成されるようになった。そして HAMA (human anti-mouse antibody) の問題を解決するとともに，CDC（補体依存性細胞障害）や ADCC（抗体依存性細胞障害）活性を増強することが可能になった。

§ 3．分子標的薬剤の問題点

このような開発の流れからみて抗がん剤の標的が次第に明確になり，がん細胞に比較的特異性の高い標的が選ばれるようになった。しかし，問題はこの標的を阻害または活性化させても目的とする効果が得られるかどうかにある。

がん細胞においては，1 つの蛋白質が多機能をもつことも変異によりまったく機能を失っていることもあり，1 つの機能経路にしても多くの迂回路が存在したり，逃避のための蛋白質や経路が存在したりする。したがって，標的蛋白質を阻害または活性化させた場合，目的とする効果が得られるかどうかをあらかじめ明らかにする必要がある。幸い遺伝子治療の進歩により形質導入が容易となったため，目的とする効果が得られるかどうかをあらかじめチェックすることができる。こうして確認された標的に対して特異的に作用する化合物でスクリーニングし，ついで in vitro 及び in vivo で作用するかを証明すればよい。この結果，候補薬剤が得られるわけで，この過程は従来の薬剤の開発と異なるものといえる。

分子標的治療薬の場合，殺細胞効果のみを目標とするわけにはいかない。細胞増殖作用も目標としなければならない。標的分子としては増殖因子／受容体・シグナル伝達物質・アポトーシス関連分子，がん遺伝子産物，細胞周期，転写因子，DNA 複製／修復・テロメア・ホルモン受容体，サイトカイン，分化抗原・分化誘導，浸潤・転移関連分子・耐性・感受性因子，細胞骨格などが挙げられる。分子標的療法研究はゲノム研究と結びつくことにより，将来テーラーメード治療を目指した研究に発展し，治療上の利益が得られることが期待される。患者の個々の生体情報に合わせて薬を選ぶ，あるいは薬の副作用を避けることも可能となり，近い将来，テーラーメード治療が理論的に成り立つ時代がくると思われる。