

Title	がんの薬剤耐性に関与する新しい分子標的
Author(s)	和田, 守正
Citation	癌と人. 2000, 27, p. 45-46
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23776
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

がんの薬剤耐性に関与する新しい分子標的

和田 守 正*

生体にはくすりなどの異物を排出して生体を防御する仕組みが備わっている。この仕組みが障害されると様々な病気が発症し、過剰に働くくとくすりが効かないがんが発生する。最近、この仕組みを担っている実体のいくつかが明らかにされてみると、いずれもがABC (ATP Binding Cassette; ATP結合カセット) トランスポーターと呼ばれるお互いによく似た一群のタンパク質であることが分かった。このタンパク質群は、ATPのエネルギーを使って薬などの様々な物質を排出するポンプである。

1 抗がん剤が効かないがんの出現

抗がん剤をがん患者に投与すると、投与するにつれて効果が減少してくることがよく知られている。つまり生体内において抗がん剤に対して耐性の腫瘍細胞の出現が推察される。米国国立がん研究所の調査によると1年間に新たにがんと診断された患者の50%が抗がん剤治療に耐性を示し、また、がん死亡患者の90%近くは、抗がん剤耐性と何等かの関連を示すとされている。

細胞が抗がん剤耐性を獲得する機構には(図1)、①細胞膜の変化により、抗がん剤が細胞に入りにくくなる、②細胞内の抗癌剤が排出されやすくなる、③抗がん剤を分解する酵素の増加、活性化により抗がん剤が消失する、④抗がん剤が働く相手の標的タンパク質が変化したり、増加して阻害効果を逃れる、⑤抗がん剤の標的がDNAの場合に、抗がん剤によるキズの修復が促進されてキズが減少する、⑥キズを認識して働く自殺プログラムを停止させる、などいくつかあるが、このうち②の機構は、がん細胞に同時に構造や作用機序の異なる複数の抗がん剤に対する耐性を付与するという事からも重

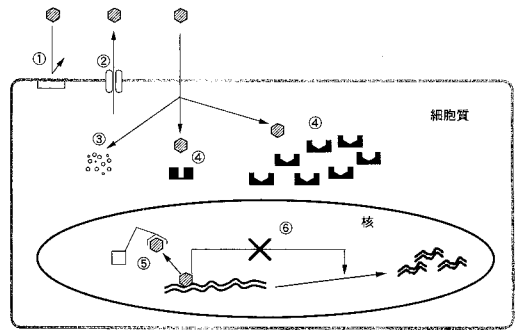


図1

要である。これまでに②の機構を担っている排出ポンプとして、P糖タンパク質、MRPそして我々が単離したcMOATの3種類が同定されており、さらに近縁のポンプの同定が世界中で進んでいる。P糖タンパク質がたくさん作られると抗がん剤の効果が減少するということが、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、骨肉腫などについて実際に分かってきたが、MRPやcMOATについては現在盛んに解析が行われている段階である。また、どのような仕組みで、がんになるとこれらのポンプが働き始めるのかという問いに対しても、我々はがん細胞が3種類の仕組みで排出ポンプの遺伝子のスイッチをオンにしていることを明らかにすることができた。

2 患者やがんの個性に合わせたオーダーメイドの治療をめざして

これまでの研究で、P糖タンパク質は腸、脳、副腎で、MRPは肺、精巣で、cMOATは肝で働いており、またアンスラサイクリンやビンカアルカロイドに属する抗がん剤はいずれのポンプによっても排出されるが、タキソールはP糖タンパク質、エピボドフィロトキシンはP糖タン

パク質とMRP, シスプラチンはcMOATによってのみ排出されるというように, それぞれのポンプは本来働いている臓器も異なるし, 排出できる基質も異なっている。従って, 全ての排出ポンプを同定し, どのような臓器で働いているのか, どのような抗がん剤を排出できるのかを理解することが, それぞれの臓器のがんに最も適した治療戦略を考える上で必須になる訳である。一方, 投与された抗がん剤は肝臓で代謝解毒され肝臓や腎臓で排出されるが, この解毒や排出の能力に個人差があり, 抗がん剤の体内蓄積濃度に大きく影響することが分かってきた。従って, 治療効果と副作用の両面から最適な投与量や方法を決定するために, この解毒や排出

能の個人差を評価することは極めて重要である。そして, 上で述べた排出ポンプがこの個体レベルの排出能をも決めていることが我々も含めた世界の数グループの研究成果により分かってきた。しかし, このような研究はようやく始まったばかりであり, 早く患者さん一人一人の背景とがんの個性に合わせたオーダーメイドの治療に繋がるよう期待し, 努力したい。

最後になりましたが, 平成10年度の大阪癌研究会, 一般学術研究助成金を頂き研究を進展できましたことを心より御礼申し上げます。

*九州大学大学院医学系研究科医化学分野 平成10年度研究助成金交付者