



がん治療薬開発の 歴史と将来について

北林一生

国立がんセンター研究所分子腫瘍学部長

がんはかつて不治の病でしたが、現在ではおよそ半数の患者さんは治る病気になりました。しかしながら、半数の患者さんは治せない、ということでもあります。本講演会では、がん治療薬開発の現状を概説しながら、がんを治せない原因について考え、がんの根治を目指した治療法と今後の展望について、国立がんセンターでの取り組みと共に紹介します。

がんの治療法は、外科手術や放射線治療などの局所療法と薬物療法や免疫療法などの全身療法に分けられ、疾患の種類や病期、患者の全身状態などに応じて、それぞれの患者に適した治療法が選択されます。肺がんや消化器がんなどの上皮性腫瘍や骨/軟部組織になどの非上皮性の肉腫では、外科手術が基本です。頭頸部がんや子宮頸がんなどでは放射線療法が用いられます。一方、白血病やリンパ腫などの全身性のがんでは、薬物療法（抗がん剤）が有効です。また、外科手術が難しい進行がんの治療は薬物療法が主体です。

がんの薬物療法は、第二次世界大戦中の1942年に兵器として開発されたナイトロジェンマスタードが悪性リンパ腫の治療に用いられたのが始まりとされています。以来、がん治療を目指して、抗がん作用を持つ様々な物質が発見され、治療薬の開発に向けた様々な取り組みがなされてきました。現在、日本で使用可能な抗がん剤は100種近くありますが、その殆どは天然物や人口化合物の無数ともいえるライブラリーから、抗がん作用を持つ物質を探し当てたものです。当初の探索では、動物のがんモデル

が用いられていました。1980年代になり、ヒトがん培養細胞を用いた探索が行なわれるようになりました。抗がん剤の多くは、増殖が盛んな細胞に主に作用するものです。がん細胞は、一般に正常な細胞に比べると増殖が盛んですから、多くのがん細胞はこれらの抗がん剤の作用を強く受けます。しかしながら、正常な細胞も必要に応じて増殖するので、正常な細胞にも少なくない影響が出て、結果として様々な強い副作用がみられました。

近年、がんの原因が次々と明らかになりにつれ、これまでとは全く異なる手法により、抗がん剤の開発が試みられるようになりました。がんの原因となる特定の分子を標的とする探索です。この方法で得られる抗がん剤は、がん細胞に特異的に発現する特定の分子に作用するので、正常細胞には殆ど作用せず、がん細胞のみに作用すると考えられます。従って、これまでの抗がん剤に比べて、副作用の少ないことが期待されます。このような特定の分子を標的とした治療薬を分子標的薬と呼び、様々ながんで開発が進められています。

たとえば、グリベックは慢性骨髄性白血病で特異的に見られる染色体転座により生じるBCR-ABLチロシンキナーゼの活性を阻害することにより、白血病細胞の増殖を阻害します。グリベックは、単剤で慢性期症例の90%を完全寛解に導入するという画期的な治療結果を示し、副作用も軽度です。また、ハーセプチンは乳がんなどで過剰発現するHER2(ErbB2)の細胞外ドメインに結合するモノクローナル抗体であり、

1987年	早稲田大学教育学部卒業
1992年	東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了
1992年～1995年	理化学研究所基礎科学特別研究員
1995年～1998年	国立がんセンター研究所放射線研究部研究員
1998年～2002年	国立がんセンター研究所放射線研究部放射線生物室長
2002年～	国立がんセンター研究所・分子腫瘍学部長(現職) 早稲田大学非常勤講師(併任2005年～) 東京理科大学大学院客員教授(併任2007年～)

リガンドの結合を阻害することにより、がん細胞の増殖を阻害します。既にHER2陽性の転移性乳がんでは標準的治療薬として用いられています。この他、ベルケードはプロテアソーム阻害剤で多発性骨髄腫に対して用いられています。アパスチンはがん細胞の増殖に必要な血管新生に重要なVEGFに結合してその作用を阻害し、転移性大腸がんへの併用治療が認められています。一方、上皮成長因子受容体(EGFR)のチロシンキナーゼ活性を阻害するイレッサが開発され、肺がんに対して認められています。間質性肺炎などの重篤な副作用も見られ、原因の解明が待たれています。

しかしながら、がんの治療は化学療法や分子標的薬でも十分でない場合があります。たとえば、急性白血病では抗がん剤による治療で70%以上の患者さんが寛解に至りますが、この内約半数の方は再発してしまいます。また、完全寛解となった慢性骨髄性白血病の患者さんの多く

もグリベックを飲み続けないと再発してしまうことが知られています。進行がんの場合では、腫瘍の縮小は見られても根治は難しいのが現状です。このような再発の原因は、がん細胞の中には治療薬が作用しにくい細胞が存在していて、治療後にこのような細胞が僅かに残ってしまうためであると考えられます。このような細胞は、がん細胞を無限に造り出し、がんを再生する能力をもつ「がん幹細胞」と呼ばれています。ですから、再発のないがんの根治のためには、がん幹細胞を全て除去することが必要です。私たちは、急性骨髄性白血病の幹細胞ではマクロファージコロニー刺激因子受容体(M-CSFR)の発現が特に高く、その発現が幹細胞の維持に必須であることを発見し、このがん幹細胞を狙い撃ちにする新しい治療法の開発を進めています。講演では、このようながん幹細胞を標的とした新しい治療法を目指した次世代の治療薬に関する研究についても紹介します。

財団法人 がん研究振興財団

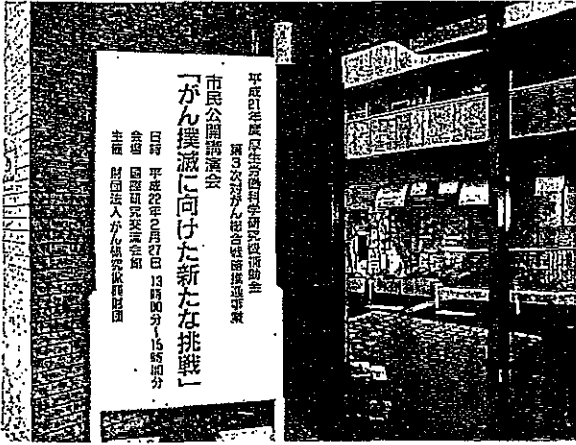
〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1 国際研究交流会館内

TEL:03-3543-0332 FAX:03-3546-7826

ホームページ

<http://www.fpcr.or.jp/>

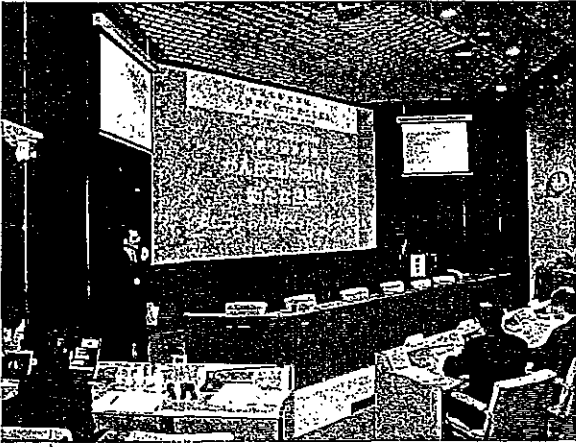
CIMG0172



CIMG0175



CIMG0188



CIMG0199



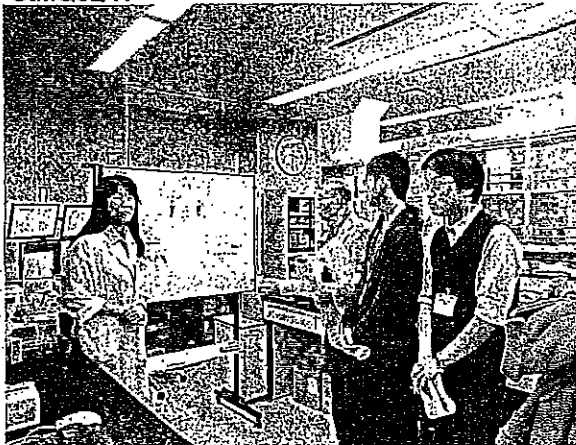
CIMG0223



CIMG0230



CIMG0241



CIMG0250



