

## 分子標的治療は肺癌の治療を変えるか？

中西，洋一

九州大学大学院医学研究院臨床医学部門内科学講座呼吸器内科学分野

<https://doi.org/10.15017/19230>

---

出版情報：福岡醫學雑誌. 95 (9), pp.205-209, 2004-09-25. 福岡医学会  
バージョン：  
権利関係：



## 分子標的治療は肺癌の治療を変えるか？

九州大学大学院医学研究院臨床医学部門内科学講座呼吸器内科学分野  
中 西 洋 一

### はじめに

本邦における肺癌の発生ならびに肺癌死亡の増加が著しい。20世紀終盤には肺癌死亡は胃癌を抜いて第1位になった。この増加傾向は今後も続き、西暦2015年には年間肺癌死亡者数は12万人に達すると推計されている。この数字は結核全盛期における結核死亡者数に匹敵するものである。すなわち、肺癌の克服は21世紀初頭における国民的課題ということができよう。加えて、肺癌は3/4以上の症例が発見時には手術不能であるという事実から、肺癌の内科的治療法の重要性は今後さらに増すものと予想される。

そのような現状を踏まえ、肺癌治療におけるパラダイムシフトが切望されている。そのパラダイムシフトを起こし得るものは分子標的治療である。というのも、分子標的治療は、近年の腫瘍学進歩の最大の功労者である分子生物学的研究の産物だからである。分子標的治療をかみ砕いて説明すると、「分子生物学研究から癌の特徴をつかみ、その生命線をピンポイント攻撃する」といったことになるであろう。では、どの部分がピンポイント攻撃すべき標的か、それが問題である。

癌が癌たる由縁は、その「たちの悪さ」つまり悪性度である。この悪性度を規定する因子を大まかに分類すると、以下のようなになる。

#### 1) 細胞周期調節因子

p53 遺伝子, Rb 遺伝子, ras 遺伝子, CDK インヒビター, p16, p27, Ki-67

#### 2) アポトーシス関連因子

p53, bcl-2

#### 3) 血管新生因子

VEGF (vascular endothelial growth factor), bFGF (fibroblast growth factor), 第VIII因子

#### 4) 細胞成長因子とその受容体

EGF (epidermal growth factor) とその受容体, erbB2, TGF (transforming growth factor), HGF (hepatic growth factor)

#### 5) 転移浸潤促進因子

Eカドヘリン,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -カテニン, CD44, メタロプロテアーゼ

#### 6) 免疫関連因子

RCAS-1, fas / fas リガンド, 樹状細胞

これらの癌細胞の生存や増殖に関わる因子が、分子標的とういことになる。これらの中から、特に重要な因子で分子標的治療が臨床応用のレベルまで到達したものの概要を、教室の成績を含めて述べる。

### 細胞周期と p53

癌細胞のもっとも重要な生物学的特徴は、その旺盛な増殖能である。細胞は、G1 → S → G2 → M の4つの相を1セットとして倍々ゲームで増殖する(細胞周期)。すなわち、細胞周期を調節する因子は癌細胞増

Yoichi NAKANISHI

Department of Clinical Medicine, Internal Medicine, Division of Respiratory Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Does Molecular Targeted Therapy Change the Treatment for Lung Cancer?

殖の根幹に関わっている。そんな中で、癌抑制遺伝子の p53 はもっとも有名な細胞増殖の調節因子である。癌抑制遺伝子とは呼んで字の如し、癌化を抑える遺伝子である。すなわち、細胞の癌化のブレーキ役ということになる。この遺伝子に異常が生じると細胞はブレーキが利かない状態になり暴走する—すなわち癌化する。さらに、細胞がいったん癌化してしまうと、p53 に異常をきたした癌細胞は薬剤耐性が誘導されたり<sup>1)2)</sup> 転移しやすいなど、きわめて制御困難な状態になる。したがって、この p53 遺伝子の異常を是正するために正常な（野生型の）p53 遺伝子を癌細胞に導入することが、p53 遺伝子治療の基本的概念である。

図1に示すように試験管内でも動物実験でも、野生型 p53 の遺伝子を導入することで、癌細胞はアポトーシスに陥った<sup>3)</sup>。また、抗癌剤との併用をすると、明かな相乗効果をもたらし、きわめて有望な治療法であることが示唆された<sup>4)</sup>。しかし、米国で実施された臨床試験では、十分に p53 遺伝子が導入されたにも関わらず、得られた抗腫瘍効果はわずかなものであった。何故か？ 光富らのメタ解析によると、p53 の異常が患者予後と関連があるかどうかについては 30 編以上の論文が報告されており、結果は報告者によってまちまちであった<sup>5)</sup>。このことからすると、p53 が癌の悪性度に与える影響は必ずしも大きなものではなかったということが言えるであろう。戦略として、p53 という分子は肺癌治療にとって適切な標的分子ではなかったということになる。

### 血管新生

癌と血管は切っても切り離せない関係がある。癌細胞の旺盛な増殖能は大量の酸素消費やエネルギー消費に支えられており、その背景には血管新生がある。また、血管新生が生じると、転移もより起こりやすくなる。したがって、血管新生を抑制することができれば癌の増殖や転移を制御できるであろうことは想像に難くない。

血管新生因子には様々な種類のものがある。中でも、我々は Vascular endothelial growth factor (VEGF) に注目してきた。種々の肺癌細胞株をヌードマウスに移植すると、腫瘍を形成するものと、しないものがある。培養上清中の VEGF 濃度を測定すると、腫瘍原性と VEGF の産生能との間に特に深い関連があることがわかった。多数例の臨床検体（外科切除標本）を使った検討でも、VEGF 高産生腫瘍は、明らかに予後が不良であった<sup>6)</sup>。すなわち、VEGF を標的とした血管新生抑制は、多くの肺癌に共通して有効であることが示唆された。このアプローチのもう一つのメリットは、癌細胞そのものを標的にするのではなく、血管を標的にすることで、腫瘍の多様性の問題を克服できるということである。そこで、VEGF の

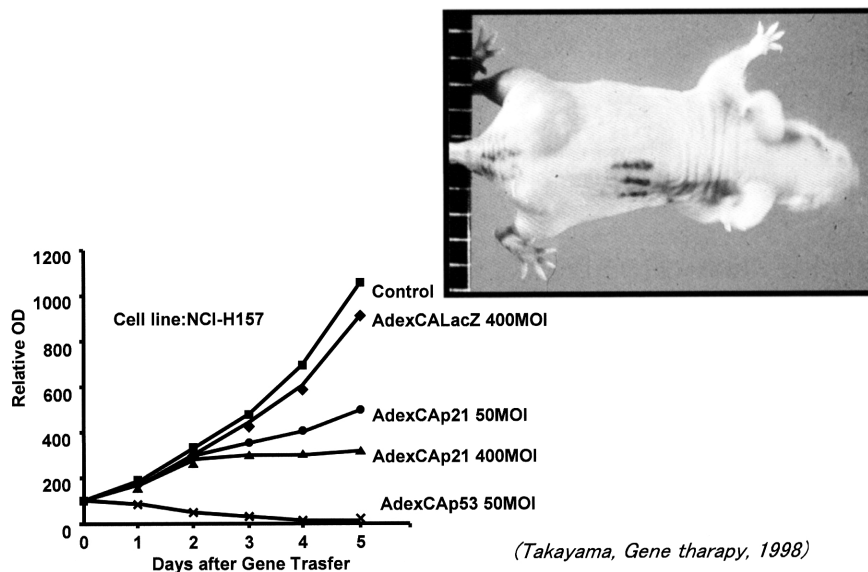
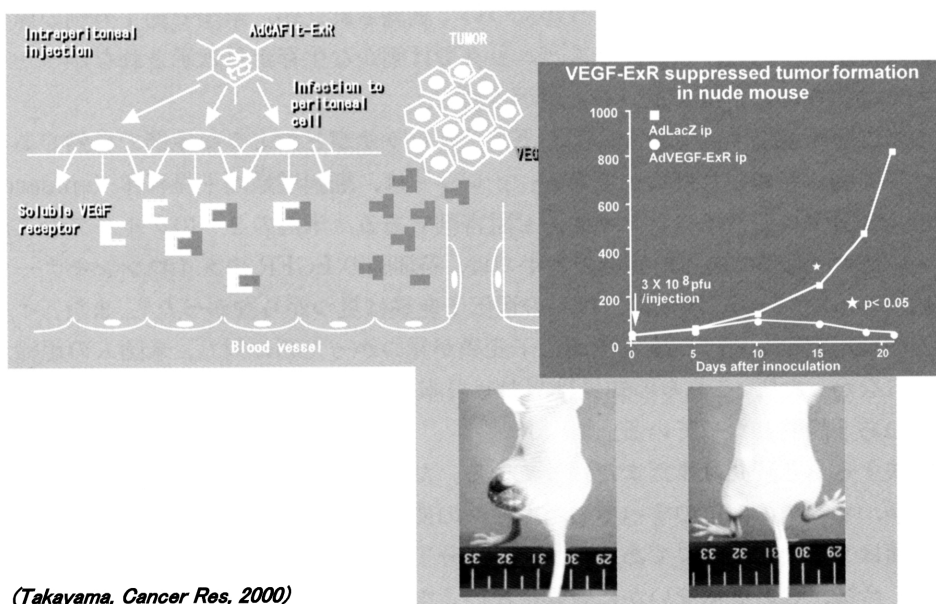


図1 野生型 p53 遺伝子導入と抗腫瘍効果（左：試験管内，右：動物実験モデル）

働きを抑制する分子—可溶性 VEGF 受容体—を用いることを検討した。この可溶性 VEGF 受容体遺伝子を非増殖型アデノウィルスベクターに組み込んで実験した。この遺伝子を癌細胞に直接導入しても増殖への影響はない。しかし、マウスの腹腔や筋肉内に遺伝子を導入すると、遺伝子導入された正常細胞は可溶性 VEGF 受容体を産生し、高い血中濃度を維持した。さらに腫瘍を移植したマウスにこのアデノウィルスを感染させたところ、腫瘍は著明に縮小した(図2)。腫瘍内に直接遺伝子導入をしなくても抗腫瘍効果が得られるという意味で、きわめて興味深い知見と考えられた<sup>7)</sup>。しかし、残念なことに、移植腫瘍径が 20 mm 以上になると—すなわちいったん血管新生が完成してしまうと、この治療は無効であった。

この問題を克服するために、次に検討した方法は、まったく別の視点からの血管療法である。最近、ウィルスの構造を改変する技術が発展し、治療応用が容易になってきた。そこで、VEGF をプロモーターとする増殖型アデノウィルスを作成した。このウィルスは通常の遺伝子治療に使用されるものと大きく異なる点がある。通常の遺伝子治療では、遺伝子導入が主目的であるため、ウィルス自体は増殖しないように構造が改変されている。これに対して、このウィルスは、特定の環境下でのみ増殖をするように設計されている。我々が作成したウィルスは VEGF を産生する細胞内においてのみ増殖し、ウィルスの作用によって細胞を破壊する。増殖したウィルスはさらに周辺の細胞に感染を繰り返すため、通常の遺伝子導入よりも殺細胞効果がより強力なものになると期待される。このような概念にもとづいた治療法を virus oncotherapy と呼称する。このウィルスを感染させた場合、正常細胞への影響はほとんど見られないのに対し、肺癌細胞に対しては低容量のウィルス感染でも十分な抗腫瘍効果が得られた。目標とした細胞内では、ウィルスが増殖し、約 1 万倍に増えていることがわかった。また、動物モデルにおいても強い抗腫瘍効果が得られた(図3)。この技術を可能ならば臨床応用まで持って行きたいものであるが、実は米国で多くの特許が押さえられている。今後の新規治療技術の展開に際しては、知的財産権の問題なども加味した研究が必要になることが痛感された。

血管新生を抑制する試みについての臨床応用がすでに米国を中心に開始されている。ヒト化抗 VEGF モノクローナル抗体(アバスタチン)は、すべてのサブクラスの VEGF 受容体と結合し、その活性を抑えることが知られている。アバスタチンを使った臨床試験で注目されるのは、非小細胞肺癌に対して、標準的化学療法にアバスタチンを併用した群と併用しない群を比較した小規模の比較試験である。この試験では、アバスタチンを投与することで何例かの症例が空洞形成をしながら縮小することが観察された。一方、約 10% の症例で致死的な咯血が生じた。特に、中枢発生型の比較的サイズの大きな扁平上皮癌で頻発した。その後、



(Takayama, Cancer Res, 2000)

図2 可能性 VEGF 受容体遺伝子導入による肺癌治療の概念図と動物での抗腫瘍効果

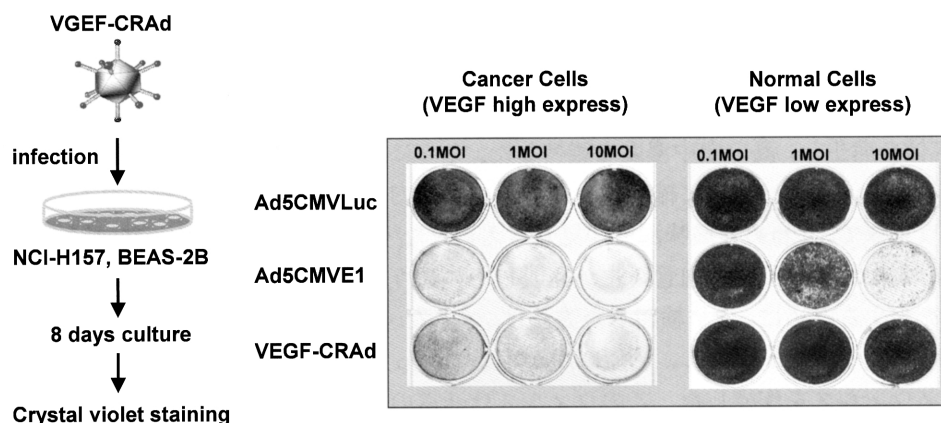


図3 VEGF 再生腫瘍内で選択的に増殖するウイルスによる感染実験

リスクが高い群を除外して、比較試験が実施されたが、注目すべき点は、アバスチンが明らかに抗腫瘍効果を有したことで、予期せぬ副作用を起こしたことである。血管新生を抑制することで、増殖が抑えられることは誰もが期待したことであるが、アバスチンはよりアグレッシブな効果と予想外の副作用をもたらしたのである。最近、大腸癌において生存を延長させることが証明された。肺癌に関する報告も近々発表予定である。複数の癌腫に対する分子標的薬として市場に供される日は近い。

### 細胞成長因子とその受容体

ここ1、2年の癌治療の領域は分子標的薬の話題で独占された。特に、EGF 受容体のチロシンキナーゼ阻害剤のゲフィチニブ（イレッサ）は、世界に先駆けて我が国で発売された夢の薬として、社会に熱く迎えられた。事実、臨床第II相試験では、前治療がある日本人における奏効率が27.5%と驚異的な奏効率を示した。ところが、これに続いて実施された海外での2つの比較試験では、化学療法単独群と化学療法＋ゲフィチニブ併用群では生存にまったく差がなかった。さらに、我が国の症例で間質性肺炎とこれによる死亡例が相次ぎ、社会問題化した。企業ならびに西日本胸部腫瘍臨床研究機構(WJTOG)による2つの大規模調査が行われ、間質性肺炎の発生率は3.2～5.8%、死亡率は1.3～2.5%と報告された。特に、男性、喫煙者、間質性陰影を有する者で発生しやすく、PSの不良な例と早期の肺障害発現例で死亡例が多かった。治療効果において、人種差があるかどうかについて議論されたが、米国で約1万例の患者についての予後調査が行われた結果、白人、黒人、ヒスパニックでは明かな生存延長は示されなかったものの、アジア系アメリカ人では明らかに予後が良いことが示された。

特に、今年の米国臨床腫瘍学会で最大の関心事は、イレッサがどのような症例で有効であるかということが、分子レベルで明らかにされたことである。イレッサは、細胞増殖因子受容体(epidermal growth factor receptor: EGFR)のチロシンキナーゼ阻害剤である。米国の2つのグループから出された2つの報告では、イレッサが有効であった症例の大半では、癌細胞のEGFRのチロシンキナーゼ結合部位に遺伝子変異が見つかった。一方、無効例ではこの遺伝子変異は見つからなかった<sup>8)</sup>。また、イレッサが有効とされる日本人の腫瘍組織からは、26%で遺伝子変異が見つかったのに対し、米国人の組織からはほとんど変異は見つからなかった<sup>9)</sup>。これらの知見は、なぜ日本人でイレッサが有効なのかという疑問に対して、きわめて説得力のある説明となっている。

もちろん、解決すべき疑問はまだ残っている。たとえば、変異がなくても有効なケースがあるがそれは何故なのか、すべての部位のすべてのパターンの変異は同程度の生物学的意味を有しているのか、薬効動態との関連はどのようなのか等々である。我々は、分子標的薬という新しい肺癌攻略の武器を手に入れることができた。今後、この武器をいかに有効に使いこなして行くかということ念頭に置いて、基礎的研究と臨床研究を実施して行くことが重要である。

## まとめ

これらの事例から明らかになったことは、分子標的治療薬でも予想外の腫瘍縮小効果がみられる反面、予期せぬ副作用が起り得るということである。化学療法や放射線療法との相互作用、有用なバイオマーカーの確立の問題を含め、分子標的治療において解決されるべき問題は山積されている。抗癌剤に加えて我々があらたに手に入れた武器をいかに安全にかつ有効に使うかが今問われている。

## 文 献

- 1) Kawasaki M, Nakanishi Y et al. : The utility of p53 immunostaining of transbronchial biopsy specimens of lung cancer : p53 overexpression predicts poor prognosis and chemoresistance in advanced non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res, 3 : 1195-1200, 1997.
- 2) Nakanishi Y, Kawasaki M et al. : Expression of p53 and glutathione-s-transferase  $\pi$  relate to clinical drug resistance in non-small cell lung cancer. Oncology, 57 : 318-323, 1999.
- 3] Takayama K, Ueno H et al. : The levels of integrin  $\alpha v\beta 5$  may predict the susceptibility to adenovirus-mediated gene transfer in human lung cancer cells. Gene Therapy 5 : 361-368, 1998.
- 4] Osaki S, Nakanishi Y et al. : Alteration of drug chemosensitivity caused by the adenovirus-mediated transfer of the wild-type p53 gene in human lung cancer cells. Cancer Gene Therapy, 7 : 300-307, 2000.
- 5) Mitsudomi T, Hamajima N et al. : Prognostic significance of p53 alterations in patients with non-small cell lung cancer : a meta-analysis. Clin Cancer Res 6 : 4055-4063, 2000.
- 6] Inoshima N, Nakanishi Y et al. : The influence of dendritic cell infiltration and vascular endothelial growth factor expression on the prognosis of non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res, 8 : 3480-3486, 2002.
- 7] Takayama K, Ueno H et al. : Suppression of tumor angiogenesis and growth by gene transfer of a soluble form of vascular endothelial growth factor receptor into a remote organ. Cancer Res, 60 : 2169-2177, 2000.
- 8] Lynch TJ, Bell DW et al. : Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. New Engl J Med 350 : 2129-2139 2004
- 9) Paez JG, Janne PA, et al. EGFR mutations in lung cancer : correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 304 : 1497-1500, 2004.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です。)

注：本総説は九州大学医学研究院・教授就任記念講演会での発表内容を基に加筆して寄稿いただいたものである。

## 著者プロフィール

中西洋一（なかにし よういち）

九州大学教授（大学院医学研究院 臨床医学部門 内科学講座 呼吸器内科学分野）。医博

◆**略歴** 1953年福岡県直方市に生る。1980年九州大学医学部卒業，九州大学胸部疾患研究施設入局。1984年佐賀医科大学助手。1986年米国NCI留学。1999年九州大学胸部疾患研究施設助教授。2003年より現職。

◆**研究テーマと抱負** 肺癌の化学療法と分子標的治療が専門です。特に、遺伝子治療と細胞療法の研究に力を注いでいます。教室では、ウィルスベクターの構造を改変し、より腫瘍選択的で効果的な治療ツールの作成を試みています。これらの新規治療の開発とその臨床応用が目標です。

◆**趣味** 料理，落語，山歩き