

癌の分子標的治療：新しい癌化学療法戦略

中野，修治
九州大学大学院医学系研究科病態修復内科学：講師

<https://hdl.handle.net/2324/7232598>

出版情報：福岡医学雑誌. 91 (1), pp.1-7, 2000-01-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



解 説

癌の分子標的治療—新しい癌化学療法戦略

九州大学大学院医学系研究科病態修復内科学講師
中 野 修 治

I. 癌化学療法の問題点と最近の癌化学療法の動向

癌の診断技術の進歩や、手術療法、化学療法、放射線療法などの集学的治療法の試みにもかかわらず、4人に1人は癌で亡くなっている。これは多くの癌がすでに全身化した段階で発見され、しかも化学療法に不応性であるからである。癌化学療法の基本理念は Total Cell Kill であり、抗癌剤を患者が耐えうる最大限の投与を行うことによって根治を目指すものであり、新規抗がん剤の開発と骨髄幹細胞移植や G-CSF などの支持療法の発展とともに進歩してきた。いまや癌の 10% は化学療法で治ると考えられているが、その恩恵を受ける癌は悪性リンパ腫や白血病など一部にすぎず、癌死の大部分を占める胃癌・肺癌・大腸癌などの固形癌は未だ化学療法抵抗性であり、生存期間に対するインパクトは小さい⁷⁾⁸⁾。化学療法中の副作用を考えれば、化学療法が必ずしも患者にとって QOL で優れているとはいえない。このため最近になって、癌の生物学の目覚ましい進展とともに、その成果を癌化学療法に応用しようという動きがでてきている。

例えば、薬剤相互作用の研究から biochemical modulation という概念が現れ、抗癌剤との併用により抗腫瘍効果を高めたり、副作用を軽減させる薬剤の開発がなされている。また CPT-11 やタキソールなど全く新しい作用機序をもった抗がん剤が開発されるとともに、既存の抗癌剤の活性化機構や不活化機序の研究からゲムシタビンやビノレルビンなどの有望な抗癌剤ができた。このように徐々にではあるが臨床において進歩はあるものの、依然として癌患者の生存期間を顕著に延ばすまでには至っておらず、いわんや治療は到底望めない状況である。このような現状を打破するために、最近では殺細胞効果のみに重点をおいた従来の考え方から、癌の生物学的特性に着目し、癌の生物学的動態を修飾するような治療法が考えられてきた。

II. 分子標的治療の概念

今日の抗癌剤は担癌動物モデルでの増殖抑制を指標に選択されたものであるため、多くが DNA 合成や細胞分裂能を阻害するものである。これに対し、癌細胞に特異的な細胞特性を規定する責任分子を同定し、この機能を修飾する分子を開発して癌を治療しようというのが分子標的治療である⁹⁾。すなわち癌細胞の特性を規定する分子を、種々の機能修飾剤等で処理することにより、癌細胞の脱癌化や分化、浸潤転移抑制、腫瘍血管新生抑制、アポトーシス誘導などで癌を治療しようというものである。これらは従来の殺細胞効果を狙った化学療法と全く異なる治療アプローチであり、癌との共存も視野に入れた治療法の一つに位置づけられる。この中で薬剤耐性因子は抗がん剤との併用での分子標的であり、自然耐性および獲得耐性にかかわる因子が標的となるため、癌化学療法と分子標的治療が結びついたものである(図1)。

表1に示すように主な分子標的として、シグナル伝達物質や癌遺伝子、癌抑制遺伝子や細胞周期関連蛋白、抗がん剤耐性因子、血管新生因子、浸潤・転移関連蛋白、アポトーシス、テロメラーゼ、などがある。このような分子

Shuji NAKANO

Department of Medicine and Biosystemic Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582

標的に対し、どのような方法によって、癌に特異的に作用させるかが重要な課題である。表2に分子標的療法の実際の実施方法を示す。ひとつの方法は標的蛋白の活性部分から推測される分子設計より得られる化合物、あるいは微生物からのスクリーニングから得られる化合物などの低分子化合物を使用する方法である。もう一つは、ウイルスベクターなどに組み込んだ遺伝子や sense あるいは antisense oligonucleotide などを使用し、欠損遺伝子そのものを補充したり、責任遺伝子を不活化する遺伝子を導入する遺伝子治療等である。いわゆる自殺遺伝子など元来ヒト細胞に存在しない遺伝子を癌細胞に直接導入する方法も広い意味での分子標的治療である。

Ⅲ. 分子標的治療の展開

1) 細胞内シグナル伝達/癌遺伝子

癌は細胞内シグナル伝達の異常によりおこると考えられ、癌化に結びつくシグナル伝達経路を遮断する薬剤の開発により癌を治療できる可能性をもつ¹⁰⁾¹²⁾。シグナル伝達阻害剤の開発にあたって分子標的となりうるものに、癌遺伝子に限らず、シグナル伝達の異常が起こる経路の上流から下流にいたるまでの種々の介在分子や酵素も標的になりうる(図2)。膜に存在する受容体型チロシンキナーゼとして、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)、上皮増殖因子受容体(EGFR)、血管内皮増殖因子受容体(VEGF)、ErbB-2(Her-2/neu)などがあり、細胞内に存在する非受容体型チロシンキナーゼとして Src や Abl があり、これらの下流に Ras, MAP キナーゼ, Rac/Rho などがある。MAP キナーゼは細胞の核内転写因子を活性化して細胞増殖や分化に作用する。Rac/Rho はそれぞれ遊走能や

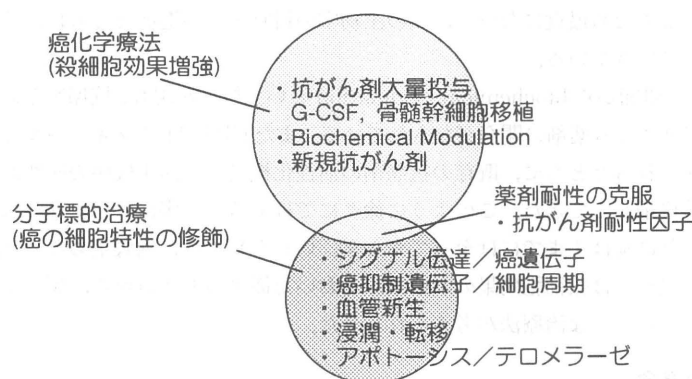


図1 癌化学療法と分子標的治療の関係

表1 分子標的治療 — 分子標的療法のターゲット

- | |
|---|
| (1)シグナル伝達機構/癌遺伝子 — Ras, PTK, PKC, ホルモン受容体, レチノイン酸受容体 |
| (2)癌抑制遺伝子/細胞周期関連遺伝子
P53, Rb, CDK インヒビター (p16, p21) |
| (3)薬剤耐性因子 — MDR, MRP, 解毒酵素 (GST- π , γ GCS), DNA 修復酵素 (ERCC-1) |
| (4)血管新生関連分子 — VEGF |
| (5)浸潤・転移関連分子 — MMP |
| (6)テロメラーゼ/アポトーシス機構 |

PTK, protein tyrosine kinase; PKC, protein kinase C; MDR, multiple drug resistance; MRP, MDR-associated protein; CDK, cyclin-dependent kinase; MMP, matrix metalloproteinase; VEGF, vascular endothelial growth factor

細胞接着に関与するため、浸潤転移に関連が示唆されている低分子量G蛋白である。また SH2 (Src homology 2) ドメインを通じて Phospholipase C γ (PLC γ) や phosphatidylinositol 3-kinase (PI 3-kinase) を介し、Protein kinase C(PKC)などを活性化して癌化を促進する。また Stat(signal transducers and activators of transcription) や Myc などの転写因子も癌化に関与している。更に細胞が基質に接着して増殖する際にはインテグリンからのシグナルが FAK をリン酸化して活性化させ、細胞骨格蛋白や Ras にシグナルを伝え、アポトーシスを抑制する (図 2)。

これらのシグナル伝達経路を阻害する薬剤は臨床応用の可能性が高いため、多くの製薬会社がしのぎをけずっている。特に重要なのはチロシンキナーゼ活性をもった癌遺伝子であり⁴⁾、これは外来情報を受容するシステムで機能し、その情報を種々のアダプター蛋白を通して、増殖シグナル等を核に伝達する要の蛋白である (表 3)。EGFR は膀胱癌や乳癌で高率に活性化され癌化の原因となっている。この EGFR のチロシンキナーゼ阻害剤として ZD1839 や tyrphostin (AG1478) が開発されている。ErbB-2 は肺癌、大腸癌、乳癌などの進行癌で活性化されており、その発現は生存期間と逆相関し、薬剤耐性も誘導する。この阻害剤は tyrphostin (AG825) が知られている。またヒ

表 2 分子標的治療の実施方法

- | |
|--|
| (1)分子機能修飾剤 |
| 各種キナーゼ阻害剤, Ras 阻害剤 (Farnesyltransferase 阻害剤) |
| 分化誘導剤 (レチノイン酸), 血管新生阻害剤, 受容体抗体, |
| 増殖因子抗体, ホルモン受容体阻害剤 (タモキシフェン, フルタミド) |
| (2)遺伝子治療 |
| ・欠損遺伝子の補充 (癌抑制遺伝子など) |
| ・不活化遺伝子の導入 (dominant negative 分子やアンチセンス分子) |
| ・自殺遺伝子の導入による細胞死の誘導 |
| ・非自己認識遺伝子の導入 (癌の免疫療法) |
| (3)アンチセンス治療—antisense oligonucleotide |
| (4)サイトカイン治療—インターフェロン, IL-2 など |

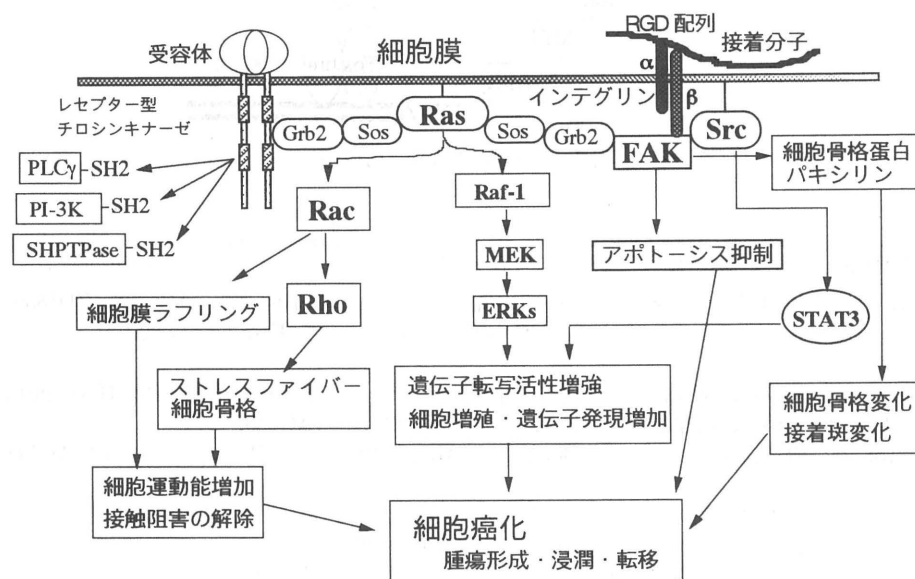


図 2 Ras, チロシンキナーゼ, インテグリンを介する癌化のシグナル伝達経路

ト化した抗 ErbB-2 モノクローナル抗体 (Herceptin) も臨床応用が始まっている。

Src も乳癌、大腸癌、膵癌で活性化されており、ErbB-2 と同様、進行癌で頻度が高く、Herbimycin A などのチロシンキナーゼ阻害剤により脱癌化され、シスプラチン耐性も克服される⁶⁾。慢性白血病で見られる Abl の活性化は、染色体相互転座により Bcr/Abl のキメラ遺伝子によるもので、CML 細胞のアポトーシスを回避させる働きをもつ。インターフェロンはこの Abl の活性を抑制し、Ph1 染色体を有する異常細胞を体内より消失させる。さらにインターフェロンは固形癌の Src キナーゼ活性も抑制し、Src で癌化した腺癌細胞の増殖を選択的に抑制し、固形癌においても同様にその機能を正常に近づける²⁾。また Bcr/Abl 選択的に作用する薬剤として GCP57148 がある。

最近注目されている癌遺伝子阻害剤として、Farnesyltransferase (FTase) 阻害剤がある。Ras は膵癌や肺腺癌などで活性化している癌遺伝子で、細胞情報伝達に関与している低分子量 GTP 結合蛋白であり、特に癌の悪性化に関与している重要な蛋白である。すなわち Ras 機能が正常に働かないと造腫瘍性などの悪性形質は発現しない¹⁴⁾。その機能発現のためには FTase による翻訳後修飾、すなわち図 3 に示すように、Ras の C 末端から 4 番目のシステイン残基 CAAX の Farnesyl 化により細胞膜に結合することが必要である¹³⁾。ペプチド類似化合物や微生物由来の Manumycin などの FTase 阻害剤はこの Farnesyl 化を阻害して Ras 機能を抑制し、その結果、増殖や浸潤能が抑制される。これらは in vitro や動物実験ですぐれた抗腫瘍効果が認められている³⁾。

Ras 機能は正常の細胞の増殖にも重要であるが、FTase 阻害剤は正常細胞の増殖にはほとんど抑制せず、またマウスモデルにおいても腫瘍の増殖を抑制する投与量では明らかな副作用は認めていない。これは Ras をバイパスす

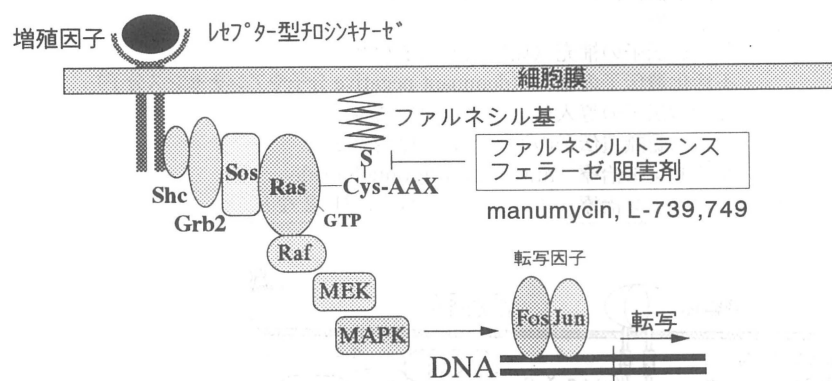


図 3 Ras 阻害剤の作用機序

表 3 チロシンキナーゼと癌

活性化 PTK	臨床癌	PTK 異常の機序	阻害剤
・ EGFR	頭頸部癌, 膀胱癌 乳癌, グリオーマ	遺伝子増幅 EGFR の過剰発現	Erbstatin, AG1478, ZD1839 抗 EGF 受容体抗体
・ ErbB-2 (Her-2/neu)	大腸癌, 肺癌, 乳がん, 卵巣癌	遺伝子増幅 ErbB-2 の過剰発現	ErbB-2 阻害抗体 (Herceptin) AG825,
・ Bcr-Abl	慢性白血病	Bcr による Abl 活性化	インターフェロン, CGP57148
・ Src	大腸癌, 乳がん 膵癌	点突然変異によるキナーゼ 抑制ドメインの不活化	インターフェロン, ハービマイシン
・ Jak-2	急性リンパ性白血病	—	AG490
・ PDGFR	グリオーマ	遺伝子増幅	AG1296

るシグナルの存在の可能性が一つと、FTase 阻害剤により膜から遊離した活性化 Ras は細胞質でエフェクターの Raf-1 を補足するため、Raf-1 が欠乏し、膜から活性化 Ras を介した下流へのシグナルが阻害されることで説明されている。正常細胞は Ras は活性化されてないので、遊離した Ras は Raf-1 を補足できず、膜に残った Ras のシグナルを伝えることができる。

2) 癌抑制遺伝子/細胞周期

癌抑制遺伝子である p53 や Rb は、サイクリンの機能を負に調節している。細胞分裂を進行させる蛋白の発現は E2F という転写因子によって活性化されるが、RB 蛋白は E2F を阻害する。増殖シグナルがあると、RB 蛋白は cyclin dependent protein kinase (Cdk) によりリン酸化されてその機能を失活される結果、遊離した E2F が DNA に結合し DNA 複製を開始させる。Cdk のリン酸化活性は癌抑制蛋白 p16 や p53 の下流の p21 などの蛋白により阻害される。現在 UCN-01 や Flavopiridol など Cdk のキナーゼ活性を阻害する薬剤が臨床試験に入っている。

3) 抗がん剤耐性

抗がん剤使用中に誘導される獲得耐性は、临床上の大きな問題である。その耐性発現の機序は、細胞内の濃度を規定する膜に存在する排出ポンプ、薬剤を細胞内で解毒し、標的である DNA に到達できないようにする解毒機構、また DNA に傷害が起こるとそれを除去する修復機構が主なものである。獲得耐性の場合、投与された抗がん剤に対し耐性になると同時に、作用機序や構造が異なる他の複数の薬剤に対し耐性になることがしばしば経験される。この多剤耐性には P 糖蛋白に由来する Multidrug resistance (MDR) と、P-糖蛋白とは異なった、グルタチオンを介したポンプである MRP (MDR-associated protein) がある。これらの多剤耐性阻害剤には Ca ブロッカーである Dihydropyridine 誘導体や、現在、治療不応性白血病で臨床試験中であるキノリン化合物 MS209 などがある。解毒機構にはグルタチオンが重要な役割を果たしており、この産生酵素である γ -glutamylcysteine 合成酵素を抑制する buthionine sulfoximine (BSO) などが臨床試験中である。また DNA 修復関連遺伝子も標的となり、5-FU による除去修復酵素 ERCC1 の発現阻害¹¹⁾ や pentoxifylline (Trental) による複製後修復の阻害などが臨床応用されている。

4) アポトーシス

アポトーシスは細胞が外的刺激を受けて特異的な分子経路を活性化させ、自身を能動的に死に至らしめる「自殺」システムである。その分子機構は、TNF レセプターや Fas からの Death シグナル、細胞接着の際のインテグリンからのシグナル途絶などにより、BCL-2 の機能が抑制され、蛋白分解カスケードが作動する。最終的には DNA エンドヌクレアーゼにより DNA 鎖が断片化される。これらは正常組織のホメオスタシスの維持に不可欠のものであるが、癌細胞はこれらの誘因に対する反応が低下しており、特に転移性腫瘍では顕著である。癌細胞は浮遊状態でもアポトーシスを起しにくいことが知られているが、インテグリンからの下流のシグナルに位置し、細胞骨格関連蛋白である Focal Adhesion Kinase (FAK) の機能をアンチセンスで抑制すると、癌細胞でアポトーシスが誘導されるため、癌細胞での FAK の活性化が注目され¹²⁾、FAK は有用な分子標的となりうることがわかった。また p53 の変異は薬剤によるアポトーシスが誘導されなくなる⁵⁾。このため欠損遺伝子の補充療法として、p53 をアデノウイルスベクターに組み込み、癌細胞に導入し治療しようとする試みが始まっている。

5) 浸潤・転移

浸潤・転移の分子機構も明らかになりつつある。癌細胞が原発巣から離れて遊走し、基底膜を破り血管内に浸潤し、遠隔部で着床、増殖という過程での種々の阻害剤が開発されつつある。細胞と基底膜の接着には、癌細胞表面のインテグリンが基底膜のフィブロネクチンの RGD 配列に特異的に結合することがわかり、この RGD ペプチドにより結合をブロックすると、転移を抑制することがわかっている。最近ではインテグリンに対するモノクローナル抗体として Vitaxin の臨床試験が始まっている。

また基底膜を破壊して浸潤するにはマトリックス・メタロプロテナーゼ (MMP) という蛋白分解酵素が知られているが、この特異的阻害剤 Marimastat の臨床試験がすでに始まっている。更に、Ras の下流に位置づけられる Rac

は癌細胞の浸潤能に関連があると考えられ、アデノウイルスに組み込んだ Dominant negative Rac で Rac 機能を抑制すると、癌の浸潤能をほぼ 100%抑制する。このため Rac は浸潤能阻害の新しい分子標的となりうる可能性が示唆されている。

6) 血管新生

血管新生は創傷治癒、月経周期の子宮内膜、妊娠時の胎盤形成、病的状態では、糖尿病性網膜症、種々の炎症性疾患、などの特殊な場合に起こり、正常の状態では、血管新生が起こることは稀である。腫瘍が 1-2 mm² を越えるとその発育には血管新生が必要となり、上記の状態を除けば血管新生は癌の特異的標的となりうる¹⁾。腫瘍細胞は種々の血管新生因子を分泌して、近傍の生体血管から新生血管を腫瘍細胞に誘導し、増殖を続けていくと考えられている。新生血管の誘導因子として、注目されているのは VEGF である。ほとんどの癌細胞でこの VEGF の発現と血管新生との間に正の相関が認められており、VEGF 中和抗体による癌細胞の増殖や転移の抑制が報告されている。また最近ではプラスミノゲンの蛋白の一部であるアンギオスタチンが in vivo での血管新生を抑制することが確認され、臨床試験が開始されている。

IV. 分子標的治療の今後の展望

分子標的治療は表 4 に示すように、Ras 機能阻害剤、種々のキナーゼ阻害剤、分化誘導剤、血管新生阻害剤、転移阻害剤などの低分子製剤を用いた臨床試験がすでに始まっている。これに対し遺伝子治療のアプローチは、(1)癌抑制遺伝子の導入、(2)活性癌遺伝子の不活化、(3)自殺遺伝子の導入、(4)免疫認識の欠如の克服、などから実験的に行われている。実際の応用はベクターとして、非増殖レトロウイルスやアデノウイルスを主に使用しているが、細胞や組織特異的なターゲティングはもとより、導入効率、遺伝子発現期間、抗原性など解決すべき問題点が多い。

表 4 開発あるいは治験中の癌の分子標的治療薬

薬剤のタイプ	機序あるいは阻害分子	薬剤
・抗体	リガンドの結合	ErbB-2 阻害抗体 (Herceptin), 抗 EGF 受容体抗体, 抗 VEGF 抗体 抗インテグリン抗体 (Vitaxin)
・PTK 阻害剤	チロシンキナーゼ	チロフォスチン ZD1839 (EGFR 阻害剤)
・Ras 機能阻害剤	ファルネシル転移酵素	CAAX アナログ
・PKC/細胞周期阻害剤	PKC/細胞周期	CGP41251, UCN-01, Flavopiridol
・耐性克服剤	排泄ポンプ (MDR/MRP) 解毒酵素群 (γ -GCS, GST- π) DNA 修復	MS209, dihydropyridine 剤 BSO, エタクリン酸 Pentoxifyllin
・アデノウイルス	P53 欠損細胞の選択致死	変異アデノウイルス (Onyx)
・新生血管阻害剤	腫瘍血管新生	Angiostatin, Endostatin TNP-470 (フマギリン誘導体)
・浸潤転移阻害剤	メタロプロテナーゼ	Marimastat
・Bcl-2 阻害剤	アポトーシス回復	Bcl-2 アンチセンス
・ウイルスベクター	欠損遺伝子の補充 自殺遺伝子導入	P53 アデノウイルス HSV-TK レトロウイルス

PTK, protein tyrosine kinase; PKC, protein kinase C; BSO, buthionine sulfoximine; CDK, cyclin-dependent kinase; MDR, multiple drug resistance; MRP, MDR-associated protein; FT; Farnesyl transferase; γ -GCS, γ -glutamylcysteine synthetase; GST, glutathione S-transferase; PTK, protein tyrosine kinase; PKC, protein kinase C; BSO, buthionine sulfoximine; HSV-TK, herpes simplex virus thymidine kinase

遺伝子治療は動物腫瘍モデルではすぐれた効果が得られているが、米国での臨床研究にみられるように目覚ましい効果がでていいるとは言い難く、臨床的には研究は極めて初期の段階であると考えられる。アンチセンスも遺伝子治療のひとつであるが、導入方法や細胞内での安定性などの解決が必要である。今後これらの問題点が解決されれば、臨床応用の可能性が広がると考えられる。

癌の生物学的特性を制御する薬剤による治療は、DNA を標的とし殺細胞効果を狙った従来の化学療法と全く異なるアプローチであり、癌細胞を正常に近づけるという意味では癌との共存も視野にいれた治療法である。しかし、癌は多くの癌遺伝子、癌抑制遺伝子、シグナル伝達分子の異常が重複して起こっているため、多くの阻害剤の併用なども考慮しなくてはならなくなる。このため正常細胞に対する影響も出てくるため、今後、分子種を特異的に癌細胞に運ぶような drug delivery system を開発すれば、さらに飛躍的發展が期待される分野である。今後の発展に期待したい。

参 考 文 献

- 1) Fidler IJ and Ellis LM: The implications of angiogenesis for the biology and therapy of cancer metastasis. *Cell* 79: 185-188, 1994.
- 2) Fujishima H, Nakano S, Tatsumoto T, Masumoto N and Niho Y: Interferon- α and - γ inhibit the growth and neoplastic potential of v-src-transformed human epithelial cells by reducing src tyrosine kinase activity. *Int. J. Cancer* 76: 423-429, 1998.
- 3) Gibbs JB, Oliff A and Kohl NE: Farnesyltransferase inhibitors. Ras research yields a potential cancer therapeutic. *Cell* 77: 175-178, 1994.
- 4) Levitzki A and Gazit A: Tyrosine kinase inhibition: an approach to drug development. *Science* 267, 1782-1788, 1995.
- 5) Lowe S, Ruley H, Jacks T and Housman DE: p53-dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. *Cell* 74: 957-963, 1993.
- 6) Masumoto N, Nakano S, Fujishima H, Kohno K and Niho Y: v-src induces cisplatin resistance by increasing the repair of cisplatin-DNA interstrand cross-links in human gallbladder adenocarcinoma cells. *Int J Cancer* 80: 731-737, 1999.
- 7) 梶本直子, 徳光陽一郎, 中野修治: 進行胃癌の化学療法—Biochemical Modulation. *Pharma Medica* 14: 117-127, 1996.
- 8) 中野修治: 肺癌. *Biochemical Modulation の基礎と臨床* (金丸龍之介, 小西敏郎編). 医学書院, pp. 123-131, 1995.
- 9) 中野修治: 癌の分子標的治療—新しい癌化学療法の戦略. *Molecular Medicine* 35: 1306-1313, 1998.
- 10) 中野修治: 癌遺伝子/シグナル伝達. *Molecular Medicine* 35: 1314-1323, 1998.
- 11) 中野修治: 5-フルオロウラシルによるシスプラチンの抗腫瘍効果増強と耐性克服. *医学のあゆみ* 184, 309, 1998.
- 12) Powis G: Signalling pathways as targets for anticancer drug development. *Pharmacol. Ther.* 62: 57-95, 1994.
- 13) Reiss Y, Goldstein JL, Seabra MC, Casey PJ and Brown MS: Inhibition of purified p21ras farnesyl: protein transferase by Cys-AAX tetrapeptides. *Cell* 62: 81-88, 1990.
- 14) Tokumitsu Y, Nakano S, Ueno H and Niho Y: Suppression of malignant growth potentials of v-Src-transformed human gallbladder epithelial cells by adenovirus-mediated dominant negative H-Ras. *J. Cell. Physiol.* in press.
- 15) Xu LH, Owens LV, Sturge GC, Yang X, Liu ET, Craven RJ and Cance WG: Attenuation of the expression of the focal adhesion kinase induces apoptosis in tumor cells. *Cell Growth and Differ.* 7: 413-418, 1996.