

座長のことば

新たながん分子標的療法の開発に向けて

赤羽 悟美

東邦大学医学部生理学講座統合生理学分野教授

がんの分子標的治療薬は、本邦において 2001 年に抗 HER2 抗体のトラスツズマブ、抗 CD20 抗体のリツキシマブ、BCR-ABL 阻害薬のイマチニブが認可されて以降、続々と新たな薬剤が認可されています。これらの薬剤は、がん細胞の表面抗原、増殖因子受容体およびシグナル伝達経路、血管新生関連分子などを標的としています。近年、ドライバー・オンコジーン産物を標的とする分子標的薬も開発が進んでおり、高い奏効率が示されています。分子標的治療薬の多くは、化学療法剤との併用により相乗的に抗腫瘍効果を発揮します。しかしながら分子標的薬が広く使用されるに従い、薬剤耐性や副作用などの問題が明らかになってきました。よって、奏効率の向上と副作用軽減を目指した新たな併用療法や薬剤の開発が必要とされています。

そこで、第 146 回東邦医学会例会において、東邦大学医療センター大森病院消化器内科と医学部生理学講座統合生理学分野の共同企画シンポジウムとして「新たながん分子標的療法の開発に向けて」と題したシンポジウムを企画し、分子標的薬の開発と臨床応用の研究の最先端で活躍されている先生方にご講演をお願いしました。

第 1 席目は、永井英成先生（東邦大学医療センター大森病院消化器内科）に「進行肝細胞癌に対する分子標的治療薬 sorafenib：臨床から」という演題で、ソラフェニブ（ネクサバル[®]、バイエル薬品（株）、大阪）と肝動注化学療法（化学療法剤：代謝拮抗剤（ロイコボリン + 5-フルオロウラシル [5-fluorouracil : 5-FU]）・白金製剤（シスプラチン [cisplatin : CDDP]）の併用療法に関する臨床研究についてご講演頂きました。ソラフェニブはマルチキナーゼ阻害薬であり、MAP キナーゼ（MAPK）経路とともに vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) や platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) のチロシンキナーゼ活性に対する阻害作用を併せ持っています。抗腫瘍効果を発揮する一方で、手足症候群や中毒性表皮壊

死融解症などの皮膚症状、高血圧、出血などの重篤な副作用が問題となっています。永井先生は、ソラフェニブを先行投与した後に肝動注化学療法を施行するという組み合わせを繰り返すことにより、これらの副作用を回避しつつ肝細胞癌に対する抗腫瘍効果を高めることに成功されました。さらに、ソラフェニブの先行投与により 5-FU+CDDP (FP 療法) の抗腫瘍効果が増強されることを見出されました。ソラフェニブのマルチキナーゼ阻害作用を介した腫瘍血管の修復効果の関与を含め、相乗効果のメカニズムについてもご説明頂きました。

第 2 席目は、松貝孝慈先生（東邦大学薬学部病態生化学）に「進行肝細胞癌に対する分子標的治療薬 sorafenib：基礎から」という演題で、ソラフェニブと 5-FU との相乗効果の分子機構についてご講演頂きました。松貝先生は、永井先生と共にソラフェニブと 5-FU の相乗作用のメカニズムの研究に取り組んでいらっしゃいます。ヒト肝癌細胞株 (HepG2) を用いた研究により、ソラフェニブがその Raf/MEK/MAPK 経路に対する阻害作用を介して、5-FU の不活化酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) の発現を抑制することを明らかにしました。さらに、ソラフェニブが薬剤輩出トランスポーター breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) の発現を抑制することを見出し、これらの作用によりソラフェニブが 5-FU 感受性増大効果をもたらすことを示しました。ソラフェニブと 5-FU との相乗効果のメカニズムを明らかにした一連の研究について解説して下さいました。

第 3 席目は、武川睦寛先生（東京大学医科学研究所分子シグナル制御分野）に「MAP キナーゼ情報伝達経路の活性制御機構と分子標的抗癌剤」についてご講演頂きました。Ras/Raf/MEK/ERK 経路は、細胞増殖や分化の制御に関わるシグナル経路であり、分子標的薬の重要なターゲットでもあります。一方、これらのシグナル分子は、ユビキチン

化修飾により活性が調節されています。武川先生は、small-ubiquitin like modifier (SUMO) が MEK を SUMO 化修飾することにより MEK と ERK の相互作用を阻害して ERK 経路を抑制することを見出しました。さらに、Ras が MEK の SUMO 化修飾を阻害するメカニズムを解明し、がん原遺伝子産物 Ras が、Raf の活性化に加えて MEK の SUMO 化修飾を阻害して MEK/ERK 経路を増強するという 2 重の機構によって ERK 経路を強く亢進することを明らかにしました。さらに、がん細胞の転移に関わる ERK の新たな標的分子の研究についてご紹介くださいました。近年、メラノーマや大腸癌において活性型 BRAF 変異体 (V600E) が報告されたのを機に、選択性の高い ATP 拮抗型 Raf 阻害薬や非 ATP 拮抗型 MEK 阻害薬 (アロステリック型 MEK 阻害薬) の開発が進められています。しかしながら、それらの新規分子標的薬においても、耐性の出現が問題となっています。武川先生は、MEK 遺伝子の変異ががんの再発や治療抵抗性に関わることを見出しました。これらの分子を標的とした新規分子標的薬の臨床研究についてもご紹介くださいました。

がんの分子標的薬のターゲットとして、Ras/Raf/MEK/

ERK 経路は中心的な役割を担っていますが、正常な細胞の増殖・生存・機能にとっても重要な細胞内シグナル経路であるため、副作用という障壁を克服しなければなりません。さらに、がん細胞にはこれらのシグナル経路を高いレベルに保つ頑健なフィードバック機構が存在しており、分子標的薬の耐性発現に関わることが明らかになってきました。本シンポジウムでご講演頂いた先生方ががん細胞における MAPK シグナル経路の制御機構および分子標的薬の耐性発現メカニズムの解明に向けたご研究がさらに進展することにより、さらに有効性と安全性の高い多剤併用療法のストラテジーが開かれるものと期待されます。

最後になりましたが、今回、このようなシンポジウムを企画する機会をお与えくださいました住野泰清教授 (東邦大学医療センター大森病院消化器内科) に深謝申し上げます。永井先生、松貝先生、武川先生におかれましては、たいへん素晴らしいご講演と活発なご討論を頂きましたことに心より御礼申し上げます。また、本シンポジウムの運営をお手伝いくださいました東邦大学医療センター大森病院消化器内科および医学部生理学講座統合生理学分野の先生方、東邦医学会のスタッフの方々に感謝申し上げます。

DOI : 10.14994/tohoigaku.2016.r031