

制がん剤開発戦略についての私見

西村 暹*

現在はいわゆる分子標的と称する制がん剤の開発が盛んに行われている。しかしこの傾向を冷静にみると、いろいろな問題が存在することに気がつく。第一にかぎられた場合 [たとえば慢性骨髄性白血病 (CML) や KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍 (GIST) に対するグリベック] 以外は、それらの制がん剤の効果は限定的で、患者さんの延命効果は期待したほどではない。しかも薬価は高く、一か月に数十万円になるものもある。日本において保険適用されても、一部負担額が一か月数万円になり、しかも長期に使用しなければならない。実際に、英国ではこれらの制がん剤は費用対効果の観点から、保険適用外になっている。このような現状にもかかわらず、分子標的こそがこれからの制がん剤開発の本道だという考えが製薬業界、関連学会にあるのは困ったことである。

それではどうしたらよいか？ まず分子標的の概念をより厳密にすることである。グリベックの標的は CML でのみ発現している、Bcr-Abl 融合タンパク質のチロシンキナーゼであり、正常細胞のキナーゼには働かない。多くの他の制がん剤は、比較的にがん細胞で発現が高いものを標的にしており、したがって多かれ少なかれ、正常細胞にも作用するので、制がん効果が限定的なのである。それにもかかわらず、なぜそのような副作用もある制がん剤が市場に存在するのか？ 市場に出る第一の理由は、これまで用いられている実験動物の評価系にあると思われる。マウスのゼノグラフトモデルや、遺伝子改変モデルのほとんどは、がん細胞の増殖が極めて速い。このような系を用いて、制がん剤のスクリーニングをすると、単に細胞の増殖にかかわる遺伝子産物を標的とする化合物が選択されてしまう。あまりにも実験動物での制がん効果が顕著なため、つづいて臨床試験に入り、そこで限定的でも制がん効果が認められるので、市販されることになる。典型的な例は、過去に開発が試みられた、RAS タンパク質のファルネシル化を阻害する化合物である。MMTV で活性化 RAS タンパク質を誘導するマウスのがんモデルを用いると、RAS タンパク質のファルネシル化を阻害する化合物は、画期的な制がん効果をしめす。しかし臨床試験では、制がん効果はほとんど認められなかった。

現在大切なことはがん細胞の増殖速度がヒトのがんのおそく、しかも一定の時にそろってがんが顕在化する実験動物系を開発することが必要だと思われる。そのような観点では、津田洋幸博士が開発された、乳腺発がん高感受性雌ヒト正常型 c-Ha-ras 遺伝子トランスジェニックラットが優れていると思われる。最近、MIT の Tyler Jacks 博士に会う機会があったが、彼は、彼が開発した、ヒトのがんにきわめて類似したマウスモデルをスクリーニングに用いると、本当にかん特異性の高い、制がん効果のある新規制がん剤は未だに見つかっていないとおっしゃっていた。しかしこの研究方針が王道であるとのことであった。

一方では、現在でも盛んに用いられる制がん剤、タキソール、トポイソメラーゼ 1 阻害剤、5-FU 系制がん剤、シスプラチンなど、どれもその標的はがん細胞に特異的でない。それにもかかわらず、なぜ制がん効果が認められるのだろうか？ この点の科学的究明も細胞死を誘導する新規制がん剤の開発につながるのではないか。

次に、より特異的にがん細胞を攻撃する制がん剤の開発のためには、がん細胞の制御を逸脱した増殖性や、転移などの悪性度にかかわる標的をターゲットにするのみならず、がん細胞で表現型が変化している、いわゆる Bystander (それは対象とするがんのたとえ 10% であってもよい) にも注目すべきである。またがん細胞に特異的に薬剤を到達させるような DDS (Drug Delivery System)、がん細胞で特異的に発現している、薬剤の取り込みにかかわるトランスポーター、EPR 効果 (Enhanced Permeation and Retention Effect) などを利用した、制がん剤の分布、濃度等に関するさまざまな工夫にもより精力を注ぐべきではないかと思う。

*筑波大学、先端学際領域研究センター、本会名誉会員