

[市民公開講座 2]

がん治療薬開発の歩みと将来展望

上田 龍三

名古屋市立大学 名誉教授

我が国では1981年以降、がんは脳卒中を抜き死因の第1位となった。現在では、年間約87万人が、がんと診断され(2014年統計)、年間約37万人が、がんで死亡している(2017年統計)。高齢化に伴い2人に1人が、がんになると予測され、新しいがんの診断法・治療法・予防法の開発は極めて重要である。

がん治療は、麻酔を用いた近代的な外科治療が20世紀初頭に開始され、第2次世界大戦の前後に放射線療法と薬物療法(化学療法)が参画し、がん治療の3本柱が形成され、それらによる集学的治療が行われてきた。

抗がん治療薬(薬物療法)は、1946年ホジキン病にナイトロジェンマスタード(NM)が効果を示した治療に始まる。以後、多くの化学療法剤の開発研究がなされ、悪性絨毛腫、睾丸腫瘍や一部の白血病には明確な有効性が示された。しかし、一般の多くの固形がんに関する抗腫瘍効果は限られていたのが実情であった。

この間の分子生物学、細胞遺伝学を中心とした基礎研究の進展により、「がんとは細胞の遺伝子に異常(変異)が積み重なってできる病気」ということが明確になり、遺伝子診断から分子標的治療が急速に進展してきた。従来の化学療法が主に細胞の増殖を停止させる治療法に対して、分子標的治療はがん細胞の遺伝子異常に基づく分子を標的とした治療法であるため、がん細胞への特異性が高く、副作用も化学療法より軽微と考えられ、世界中で開発研究が進められた。代表的な分子標的薬剤として、イマチニブやトラスツズマブなどが挙げられる。イマチニブ(商品名; グリーベック)は2001年に慢性骨髄性白血病(CML)の原因とされているフィラデルフィア染色体の遺伝子産物Bcr-Ablを標的とした分子標的治療薬として開発された抗がん剤で、現在、CMLに対する特効薬として、これまでの造血器幹細胞移植や化学療法に取って代わり、内服薬で白血病が治る時代をもたらした。トラスツズマブ(商品名; ハーセプチン)は乳がん細胞などで高頻度に見られるヒト癌遺伝子HER2/neu(c-erbB-2)の遺伝子産物であるHER2蛋白に特異的に結合して抗腫瘍効果を示すモノクローナル抗体治療薬である。その後多くの分子標的剤が開発され、現在の抗がん薬の主流をなしている。

日本で開発された分子標的薬剤として間野博行博士の開発した非小細胞肺癌に対するクリゾチニブ(ALK阻害剤)や酒井敏行博士による悪性黒色腫や肺癌の治療役であるトラメチニブ(MEK阻害剤)、上田らによる成人T細胞白血病(ATL)に著効を示すモガムリズマブ(抗CCR4モノクローナル抗体)などが挙げられる。

抗がん治療薬として、1970年代から始まったヒトがんにおける腫瘍特異抗原の探索やがん抑制機序の解析、自然免疫の分子機序などのがん免疫研究が急速に進展してきている。現在最も脚光を浴びているのががん免疫療法における免疫チェックポイントの阻害剤(ICB)の開発研究である。2010年には悪性黒色腫に対するICBによる画期的な臨床報告がなされ、Science誌は2013年の最も画期的な出来事として「がん免疫療法」を選択し、昨年(2018)のノーベル医学・生理学賞はPD-1,CTLA-4阻害剤を開発された本庶佑博士とJames Allison博士(USA)に授与された。がんが免疫機序で駆逐でき、しかも治癒の可能性まで示唆したインパクトは計り知れない。ここのがん免疫療法は科学的にがん治療の4本目の柱として定着した。更に、腫瘍形成過程に生じるがん特異抗原(ネオアンチゲン)を標的とした遺伝子改変細胞傷害性T(CTL)療法やキメラ抗原受容体発現T細胞(CAR-T)療法による免疫療法にも期待が

寄せられている。今後、患者さんの免疫状態に最適な個別化免疫療法が可能な時代となる事が予想される。

分子標的療法、免疫療法を含めたがんの薬物療法の進歩は著しいものがあるが、これからのがん治療には症例ごとの病態、臨床情報、遺伝子情報を集約して個人個人のがんに最適ながん医療（precision medicine/personalized therapy）の確立が期待される。その際、倫理的、医療経済的な側面は今にも増して重要な課題である。