

## 癌微小環境の特殊性に着目した抗癌薬の開発： 栄養飢餓耐性に着目して

国立がんセンター東病院臨床開発センター 江角浩安

がん細胞は沢山の遺伝子の構造的あるいは機能的変化を経て出来上がった、コントロールの効かない増殖の盛んな細胞である。その旺盛な増殖を支えるためにも、十分なエネルギーと細胞分裂に必要な栄養素が必要であるため、腫瘍の血管新生を促進する能力と悪性度がよく一致する。多くの人がその通りであると考えられる。従来の抗がん剤は、多くのものががんの旺盛な増殖能を標的としていた。最近注目されているものに、実際にはVEGFに対する抗体だけが効果が認められてはいるが、血管新生阻害薬がある。この治療法は最初に述べた血管新生を阻害するものであり、極めて合理的に思われる。

しかし、ヒトの腫瘍はかなり複雑で、膵臓がんのように血流が少ないことを特徴とする極めて悪性のものがある。否、多くの腫瘍では血流が少ないものの方が悪性と証明されている。我々は、血流の少ない組織で膵臓がんがどのように生き延び、酸素も栄養素も少ない状態に抵抗性を獲得したのかに興味を持ちその生化学、分子生物学を解析した。その結果を簡略にまとめると、1) ヒトの細胞は、低酸素にするとグルコースが無くても生き延びるという適応反応を持っている。2) この反応にはアミノ酸、5つのタンパク質リン酸化酵素が関係している。3) 血流の少ないがん由来のがん細胞ではグルコースの対する依存性が低くなっている。これらのことは、がん細胞は酸素と栄養素の欠乏下では通常のエネルギー代謝に切り替え、さらに細胞死や細胞増殖の制御も変更し欠乏の中で生存することが分かった。

正常組織は、血流が絶えることがないように生理反応で守られている。従って、上に述べた特殊な反応はがん組織でだけ細胞の生存に関わると考えた。膵臓がん細胞PANC-1を用い栄養状態が悪いときには毒性を示すが栄養状態の良いときには毒性を示さない物質をスクリーニングする方法を工夫した。この方法で放線菌の培養濾液から新規物質としてキガマイシンを発見した。キガマイシンはヌードマウスの移植腫瘍で抗腫瘍性を示した。富山大学和漢医薬学総合研究所門田研究室との共同研究でアクチゲニン、エンジェルマリンを含む多くの有力な候補薬を分離した。アクチゲニンは明確な、エンジェルマリンはやや寛大な抗腫瘍性を示した。これらの結果は、栄養飢餓に抵抗性を示す腫瘍の性質ががん治療薬開発の標的になりうることを示していると考えられる。

本講演では、各々の薬剤の示す栄養飢餓耐性を制御するメカニズムとヒトの腫瘍がどのような微小環境にあるのかをメタボロミクスかいせきのけっかとももの紹介し、新しい治療法の可能性を論じる。

## 略 歴

江角浩安

昭和47年 名古屋大学医学部 卒  
昭和50年 国立がんセンター研究所生化学部 研究員  
昭和55年 同 ウイルス部 室長  
昭和58年 埼玉医科大学皮膚科  
昭和63年 国立がんセンター研究所 生化学部部長  
平成4年 同 副所長  
平成5年 同 支所長  
平成17年 同 東病院 臨床開発センター長