

消化器癌の分子標的治療

金沢医科大学腫瘍内科学教授
集学的がん治療センター長
元雄 良治

はじめに

近年とくに 21 世紀に入ってから、がんの分子標的治療が進歩し、各種がんの薬物治療に応用されている。消化器癌の中では大腸癌において薬物療法が進歩し、その中で分子標的薬の役割がますます重要になっている。

分子標的薬について

大分子の抗体薬と小分子の阻害剤に大別され、各々の特徴を生かした臨床応用がなされている。抗体薬はマウス抗体からキメラ抗体・ヒト化抗体、そしてヒト抗体へと開発が進み、より安全に使用できるようになった。阻害剤は増殖因子受容体の細胞内ドメイン中のチロシンキナーゼ阻害剤が中心であるが、腎細胞癌など分子標的治療薬として、複数の分子を標的にしたスニチニブ、ソラフェニブなどは増殖因子受容体と血管新生の両者を阻害する。しかし、これらの薬剤では血液毒性や皮膚毒性などのため常用量を継続できる例が多くない。セリン・スレオニンキナーゼの一種である mammalian target of rapamycin (mTOR) の阻害剤であるエベロリムスやテムシロリムスも腎細胞癌の新規治療薬として注目されており、膵神経内分泌腫瘍への応用も考慮されている。

大腸癌の分子標的治療

大腸癌では標的分子として、epidermal growth factor receptor (EGFR) と vascular endothelial growth factor (VEGF) が挙げられ、EGFR 抗体 (セツキシマブ、パニツムマブ) と VEGF 抗体 (ベバシズマブ) が広く臨床応用されている。現時点では進行・再発大腸癌には細胞傷害性抗がん剤の組み合わせである FOLFOX、FOLFIRI あるいは XELOX などのレジメンに上記のいずれかの抗体薬を併用して、できる限りキードラッグを使い切ることを目標にしている。効果予測因子としては、シグナル伝達系に関与する *K-ras* 遺伝子変異があると EGFR 抗体薬は無効であることが判明しており、パニツムマブを使用する際には *K-ras* 遺伝子変異検査が義務化され、保険収載されている。

膵癌の新規分子標的としての GSK3 β

膵癌ではエルロチニブのみが第Ⅲ相臨床試験で gemcitabine (GEM) との併用効果が証明されているにすぎず、今後、新たな標的分子の探索と薬剤の開発が望まれている。我々は最近、glycogen

synthase kinase (GSK) 3 β が膵癌を含む多くの消化器癌に共通する治療標的であることを明らかにしてきた。

GSK3 β はインスリン経路で発見され、その基質に応じて細胞周期、増殖・分化、アポトーシス、細胞運動など、基幹的細胞生命現象を司る多機能セリン・スレオニンリン酸化酵素である。疾患との関連では、インスリン経路、神経細胞、造骨細胞への作用から、2型糖尿病、アルツハイマー病、骨粗鬆症などの創薬標的として注目され、多数の阻害剤が開発されている。GSK3 β は正常細胞の Wnt 経路制御作用からがん抑制的に作用すると認識されてきたが、我々は、GSK3 β の過剰発現や酵素活性の調節不全ががん細胞の生存や増殖を維持・促進するという Wnt 経路抑制機能とは異なる病的作用を発見した。そして、GSK3 β 阻害の抗腫瘍効果が大腸癌や脳膠芽腫で実証し、本酵素が新しいがん治療標的であると提唱した。その機能解析から、がん細胞で異常活性を示す GSK3 β が誘導するシグナルが、がん抑制分子 (p53) 経路、細胞周期制御 (Rb) 系や細胞不死化経路に影響を及ぼすことを明らかにした。

膵癌でも同様に GSK3 β の発現や活性の亢進に伴う病的作用が観察され、我々は GSK3 β 阻害により腫瘍細胞の生存・増殖抑制のみならず、GEM の感受性を高めることを培養細胞と担がん動物モデルで実証した。また、低濃度の GEM が膵癌細胞の上皮間葉移行 (epithelial-mesenchymal transition: EMT) を誘導して浸潤性を高めるが、GSK3 β 阻害によりこの EMT 誘導が抑制されることを見いだしている。これらの予備結果から、GSK3 β が膵癌細胞の浸潤を促進しているのではないかという着想に至った。我々の研究と前後して GSK3 β は膵癌の新たな治療標的であること示唆する成果が海外で報告されているが、我々と同じ発想の研究報告は国内外ではみられない。

今までに得た知見を応用して、GSK3 β 阻害作用を示すことが報告されている複数の医薬品と GEM の併用による進行・再発膵癌の第 I/II 相臨床試験を現在実施している。これらの臨床試験の結果とともに、同定した EMT 誘導分子が本治療法のバイオマーカーとなるかについても検討中である。本研究により、GEM と GSK3 β 阻害剤の併用による膵癌治療法の作用分子基盤の解明とともに、進行膵癌患者に対する同治療法の安全性と効果を見極めることができると期待される。

おわりに

以上のように、消化器癌の分子標的治療は大腸癌を中心にこの5年間でとくに発達し、肝細胞癌に対するソラフェニブなども応用されている。今後は胃癌に対するトラスツズマブや、膵癌に対するエルロチニブなども導入予定である。GSK3 β 阻害剤と GEM の併用は膵癌の新規治療になる可能性があり、その分子基盤の解明とともに臨床効果が注目される。

略歴

石川県小松市出身

昭和 55 年 東京医科歯科大学医学部卒業

同 年 金沢大学第 1 内科入局

昭和 55 年 10 月から 57 年 3 月まで

市立敦賀・厚生連滑川・富山市民の各病院で内科研修

昭和 59 年 米国テキサス州ダラス・ワドレー分子医学研究所研究員（2 年間）

昭和 61 年 公立宇出津総合病院内科医長

昭和 62 年 医学博士号取得

昭和 63 年 金沢大学がん研究所腫瘍内科助手

平成 4 年 金沢大学がん研究所腫瘍内科講師

平成 14 年 フランス・マルセイユ・国立医学研究所（文科省短期在外研究員、1 ヶ月）

平成 15 年 金沢大学がん研究所腫瘍内科助教授

平成 17 年 金沢医科大学腫瘍内科学教授・集学的がん治療センター長・

総合医学研究所分子腫瘍学研究部門教授（併任） 現在に至る

学会活動

日本消化器病学会評議員・専門医

日本臨床腫瘍学会認定「がん薬物療法専門医」

日本がん治療認定医機構「がん治療認定医」

日本膵臓学会評議員、日本肝臓学会専門医

米国内科学会日本支部理事・メンバーシップ委員会委員長・フェロー (FACP)

日本内科学会専門医部会北陸支部顧問（前支部代表）

米国消化器病学会フェロー (FACG)

日本消化器内視鏡学会指導医・専門医・北陸支部評議員

日本東洋医学会指導医・漢方専門医・EBM 特別委員会委員・認定教育施設代表者

和漢医薬学会評議員・日本医学英語教育学会評議員・日本臨床薬理学会指導医

国際東洋医学会理事

社会活動

NPO 法人「がんプロ認定機構」理事

平成 22 年度厚労省科学研究「地域医療基盤開発推進研究事業」研究代表者

ISO（国際標準化機構）伝統医学専門委員会（TC249）日本代表

連絡先：motoo@kanazawa-med.ac.jp 電話 076-286-2211 (ext 5324), FAX 076-218-8283