

ファースト/ベスト・イン・クラスの MEK 阻害剤トラメチニブの発見

京都府立医科大学 創薬センター センター長 酒井 敏行

がん抑制遺伝子 RB は、種々のがん遺伝子の活性化やがん抑制遺伝子の失活によりタンパク質レベルで失活することが知られている。したがって、種々のがん遺伝子を標的とする分子標的薬は、最終的に RB をタンパク質レベルで活性化することに着目し、RB を活性化型にする薬剤をスクリーニング方法を考案し、「RB 再活性化スクリーニング」と名付けた。

具体的には、RB タンパク質を活性化型にする CDK 阻害因子の p15、p27、p21 の発現を増強させる薬剤スクリーニングを、JT 医薬総合研究所、中外製薬、アステラス製薬と共同で行った。その結果、新規 MEK 阻害剤トラメチニブ、新規 RAF/MEK 阻害剤 CH5126766/VS-6766、新規 HDAC 阻害剤 YM753/OBP-801 を見だし、いずれも臨床試験にまで進んだ。中でも、トラメチニブは進行性 BRAF 変異メラノーマ患者に著効を示し、ファースト・イン・クラスの MEK 阻害剤として米国 FDA において承認された後、British Pharmacological Society から Drug Discovery of the Year に選ばれた。その後、BRAF 阻害剤ダブラフェニブとの併用により、進行性 BRAF 変異メラノーマだけでなく、進行性 BRAF 変異非小細胞肺癌や進行性 BRAF 変異甲状腺未分化がんにも著効を示し、世界中で使用されている。

当日は、これらの創薬に至った経緯と共に、RB 再活性化スクリーニングの特徴についても詳細に述べたい。

略歴

氏名 酒井 敏行
生年月日 昭和 28 年 4 月 7 日生
現住所 京都市左京区松ヶ崎桜木町 27 番地 2
本籍地 和歌山県
資格 医師免許
学位 医学博士（京都府立医科大学）

学歴・職歴

昭和 55 年 京都府立医科大学卒業
昭和 55-57 年 大阪鉄道病院研修医
昭和 57-61 年 京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程（公衆衛生学教室）
昭和 61-63 年 京都府庁衛生部保健予防課 技師
（京都府立医科大学公衆衛生学教室助手併任）
昭和 63 年-平成 3 年 米国ハーバード医科大学留学（眼科学教室研究員）
平成 3 年 京都府立医科大学公衆衛生学教室 助手
平成 6 年 同講師
平成 8 年 同教授
平成 15 年 京都府立医科大学大学院医学研究科分子標的癌予防医学 教授
平成 30 年 京都府立医科大学大学院医学研究科創薬医学 教授併任
平成 31 年 京都府立医科大学創薬センター センター長
京都府立医科大学大学院医学研究科創薬医学 特任教授

受賞歴

平成 5 年 和歌山県文化奨励賞 癌抑制遺伝子 RB の失活機構の解明
平成 7 年 日本衛生学会 奨励賞 「分子癌疫学」の基礎的研究
平成 20 年 日本衛生学会 学会賞 発癌分子を標的とした合理的癌予防法の基礎的研究
平成 26 年 高松宮妃癌研究基金研究助成金
新規分子標的薬と既存の薬剤の併用による効果増強法の開発
平成 26 年 日本医師会医学賞 社会医学部門
癌の分子標的予防法の確立とその応用に向けての研究
平成 26 年 京都新聞大賞・文化学術賞
がん分子標的薬トラメチニブの発見による悪性黒色腫治療の抜本的改善
平成 28 年 日本がん分子標的治療学会 鶴尾隆賞
RB 再活性化スクリーニングを用いた新規 MEK 阻害剤 trametinib の発見
平成 30 年 高松宮妃癌研究基金学術賞
ファースト・イン・クラスの MEK 阻害剤トラメチニブの発見
平成 30 年 日本医療研究開発大賞 文部科学大臣賞
がん抑制遺伝子の再活性化によるがん治療薬トラメチニブの発見
平成 31 年 日本薬学会 創薬科学賞
MEK 阻害薬トラメチニブの創製
令和元年 紫綬褒章
がん分子標的医学研究
令和元年 SGH 特別賞
ファースト・イン・クラスかつベスト・イン・クラスの新規 MEK 阻害剤
トラメチニブ（商品名メキニスト）の発見
令和 2 年 和歌山県文化賞
医学研究