分子標的治療薬のオーバービュー

特集 がんの分子標的治療

矢 守 隆 夫*

Overview of molecular target-based drugs

Various gene products that play roles in oncogenesis and malignant progression of cancer have been identified following the recent development of cancer biology, which lead to the molecular target-based drug development. Molecular target-based drugs are targeted to such gene products that support the most critical functions of cancer. Therefore, they are expected to possess high efficacy against cancer and low toxicity to normal tissues of the host. The molecular target-based drug development started from the development of inhibitors of tyrosine kinases. The success of the development of Herceptin and Gleevec demonstrated the direction of such development is promising. The practical use of these molecular target-based drugs tells us the coming of new era of cancer chemotherapy.

Recently developed molecular target-based drugs are overviewed here.

がんの生物学の発展により発がん・悪性化に関わるさまざまな遺伝子産物が解明されつつある。これに伴い抗がん剤の分子標的をあらかじめ選定したうえで薬を開発すること、すなわち分子標的治療薬の開発が可能となった。分子標的治療薬は、がんのアキレス腱といえるような特徴的分子を狙おうとするもので、がんへの選択毒性が高く、したがって副作用が低いことが期待される。チロシンキナーゼ阻害剤に端を発した分子標的薬剤の開発は、ハーセプチン、グリベックなどの成功によりその方向性に間違いのないことが実証された。分子標的治療薬の実用化によりがんの薬物療法は新たな時代を迎えた。

本稿では、近年承認された、あるいは現在開発中の分子標的治療薬について概観する。

Takao Yamori*

key words : 分子標的治療薬, molecular target-based drugs, 抗がん剤, 阻害剤, 創薬

がんによる死亡率は年々増加し、平成14年の統計でそれはすでに日本人の総死亡の30.1%を占めている。がんの予防に関心が集まる一方、すぐれた治療薬の開発が待たれている。抗がん剤の持つべき特徴は、がんの高い選択性を持って作用し副作用が少ないということである。残念ながら従来の抗がん剤は毒性のきついものが多い。

近年の新規抗がん剤開発の方向は、がん細胞に発現した特定分子機能を標的とする分子標的薬剤に向けられ、target-based screeningが盛んに行われている。この方向の妥当性は、実際に増殖因子シグナルをターゲットとするトラスツズマブ(trastuzumab:ハーセプチン)、イマチニブ(imatinib:グリベック)、ゲフィチニブ(gefitinib:

イレッサ)などの登場によって裏付けられた。これらチロシンキナーゼ阻害剤に端を発した分子標的薬剤の開発は今後さらに加速していくであろう^{1,2)}。

本稿では、これまでに開発された分子標的治療薬についてオーバービューをしてみたい。

分子標的治療薬

がん治療における分子標的治療薬とは、がん細胞に発現した特定の生体分子(分子標的:molecular target)に作用しその機能を阻害することによって、がんの増殖、浸潤・転移、アポトーシス抵抗性など種々の悪性形質の発現を抑え込む薬である。

分子標的としては正常組織にはなくがんの特異的に発現しているもの、あるいは正常組織にくらべがんで発現が亢進しているものが望まれる。それによって選択毒性が期待されるからである。ヒトゲノ

* Division of Molecular Pharmacology, Cancer Chemotherapy Center, Japanese Foundation for Cancer Research (財)癌研究会 癌化学療法センター分子薬理部

図1 がん治療の分子標的
発がん・悪性化に関わるさまざまな遺伝子産物が解明され、新たな抗がん剤の分子標的の選定が可能になってきた。

ムの塩基配列が明らかにされ、研究の技術革新も加わって、がん生物学は急速に発展し、がんの持つ悪性形質の分子基盤が日進月歩で解明されつつある。その成果のなかからがんの中核機能を支えると考えられる有望な分子標的を選択し、その阻害薬を開発し治療に役立てようというのが分子標的治療の概念である。

がん治療の分子標的(molecular target)と考えられる主なものを図1に示す。がん遺伝子産物、増殖因子とその受容体、シグナル伝達分子、ホルモン受容体、細胞周期関連蛋白質、テロメラーゼ関連分子、アポトーシス関連分子、血管新生関連分子、抗がん剤耐性・感受性因子、転写因子、浸潤転移関連分子などがある。これらには、がん細胞に特異的に発現するもの、正常細胞にもあるが量的にがん細胞に多く発現するもの、あるいは局所でがんの間質をなす宿主側組織で高発現するものなどが含まれる。

いずれにせよ、分子標的治療薬は、がんのアキレス腱といえるような特徴的分子を選択的に狙おうとするもので、このようなコンセプトで薬物候補を探索

する手法が target-based screening とよばれている。

従来の抗がん剤の多くは、DNA 合成や蛋白質合成など正常細胞にとっても基本的機能を障害し、そのためがんのみならず正常組織にも毒性が及び、当然の帰結として強い副作用を惹起する。それに対し、分子標的治療薬には上記の理由で選択毒性が期待される。最近、分子標的治療薬があいついで開発されたことによって、分子標的治療薬の有効性が実証され、がん化学療法は新たな時代を迎えたといえよう。

分子標的治療薬の開発は、従来薬のそれとまったく逆の流れで行われる(図2)。すなわち、その開発は、“はじめに target を設定”し、そのリコンビナント蛋白質などを用意して微量アッセイ系を構築し、それを用いてケミカルライブラリーをスクリーニングする target-based screening から始まり、細胞レベル、つぎに個体レベルという順で有効性を証明していくことになる。

以下に近年承認された分子標的治療薬(図3)について簡単に紹介する。

図2 分子標的治療薬開発と従来の抗がん剤開発の違い

分子標的治療薬の開発は、従来薬のそれとまったく逆の流れで行われる。すなわち、その開発は、“はじめにターゲットを設定”してはじまり、細胞レベル、つぎに個体レベルという順で有効性を証明していく。

図3 近年承認された分子標的治療薬

分子標的治療薬があいついで開発されその有効性が証明されたことにより、がんの薬物療法は新たな時代を迎えた。

分子標的治療薬の例

1. Trastuzumab (Herceptin)

Herceptin は、HER2 の細胞外ドメインに結合するヒト型モノクローナル抗体で、分子標的治療薬で承認された第一号である。HER2 (ErbB2) は、乳が

ん、卵巣がん、肺がん、胃がんなどの腺がんで過剰発現が知られ、ことに乳がんでは予後因子の一つとして重要である^{3,4)}。Herceptin は、HER2 へのリガンドの結合を阻害してがん増殖を阻害する。HER2 陽性の転移性乳がんの標準的治療として、他剤との併用療法で用いられている。

2. Imatinib (Gleevec)

Gleevec は、慢性骨髄性白血病 (CML) の治療において、慢性期症例の 90% に完全寛解をもたらすという画期的治療成績を示した⁵⁾。さらに、これまで手の施しようのなかった急性転化期の症例でも約 30% に完全寛解をもたらし、しかも副作用がわずかであった⁵⁾。CML では、染色体相互転座により *bcr/abl* キメラ遺伝子が生じ、その産物 BCR/ABL 蛋白質の持つ強力なチロシンキナーゼ活性が悪性化の要因とされる。

Gleevec は、BCR/ABL チロシンキナーゼの ATP 結合部位に特異的な競合阻害剤である。Gleevec はまた、PDGF 受容体および KIT のチロシンキナーゼ活性をも阻害する。KIT とそのリガ

表1 臨床開発中および承認された分子標的治療薬

薬剤名	ターゲット チロシinkinナーゼ関連	開 発	臨床開 発段階	備 考
イマチニブ (グリベック®)	Bcr/Abl, c-KIT, PDGFR	Novartis 社	承認	抗体
トラスツズマブ (ハーセプチン®)	ErbB2	Genentech 社 /Roche 社	承認	
ゲフィチニブ (イレッサ®)	EGFR	AstraZeneca 社	承認	
エルロチニブ (タルセバ®, OSI-774)	EGFR	OSI 社 /Genentech 社	承認	
IMC-C225	EGFR	ImClone 社	第Ⅲ相	
Iapatinib (GW2016)	EGFR, ErbB2	GlaxoSmithkline 社	第Ⅰ相	
PKI166	EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4	Novartis 社	第Ⅰ相	
EKB-569	EGFR, ErbB2, ErbB4	Wyeth-Ayerst 社	第Ⅱ相	
CI-1033(PD183805)	ErbB1-4	Pfeizer 社	第Ⅱ相	
ペバシツマブ (アバスタチン®)	VEGF	Genentech 社	承認	
SU5416	VEGFR	Sugen/Pharmacia 社	第Ⅰ相	抗体
ZD6474	VEGFR	AstraZeneca 社	第Ⅱ相	
PKC412	VEGFR, c-KIT, PDGFR, FLT3, セリン/スレオニンキ ナーゼ	Novartis 社	第Ⅱ相	
Sirolimus (Rapamune, ラパマイシン)	mTOR	Wyeth-Ayerst 社	承認	
CCI-779	mTOR	Wyeth-Ayerst 社	第Ⅱ相	
UCN-01	PKC, Chk1	協和発酵工業(株)	第Ⅰ相	
アフィニタック (LY900003/ISIS3521)	PKC-Alpha	ISIS Pharmaceuticals 社	第Ⅲ相	
R-ロスコビチン(CYC202)	Cdk2	Cyclacel 社	第Ⅱ相	
Alvocidib(フラボピリドール, HMR1275)	Cdks RAS 経路関連	NCI/Aventis 社	第Ⅱ相	
Tipifarnib (Zarnestra, R115777)	Farnesyltransferase	Johnson & Johnson 社	第Ⅲ相	アンチセンス・オ リゴヌクレオシド
Ionafarnib (SCH66336)	Farnesyltransferase	Schering-Plogh 社	第Ⅲ相	
L-778, 123	Farnesyltransferase	Merck 社	第Ⅱ相	
CI-1040(PD184352)	MEK	Pfeizer 社	第Ⅱ相	
BAY43-9006	RAF kinase HDAC	Bayer 社	第Ⅲ相	
SAHA	HDAC	AtonPharma 社	第Ⅱ相	
FR901228(デブシペプチド)	HDAC	アステラス製薬(株)	第Ⅱ相	
MS-275	HDAC その他	Schering 社	第Ⅰ相	
17-AAG	HSP-90	NCI	第Ⅰ相	
ボルテゾミブ (ベルケート®)	Proteasome	Millennium 社	承認	抗体
リツキシマブ (リツキサン®)	CD20	Genentech 社	承認	
オブリマーセン (ジネセンズ, G3139)	BCL-2	Genta 社	第Ⅲ相	

mTOR : mammalian target of rapamycin. HDAC : histon deacetylase. PDGFR : platelet-derived growth factor receptor(血小板由来成長因子受容体). EGFR : epidermal growth factor receptor(上皮成長因子受容体). PKC : protein kinase C. chk1 : cell cycle checkpoint kinase. Cdk2 : cyclin-dependent kinase 2(サイクリン依存キナーゼ2). MEK : mitogen-activated protein kinase. HSP-90 : heat shock protein-90(ヒートショック蛋白質-90). BCL-2: B-cell CLL/lymphoma-2

ンド stem cell factor は消化管間質腫瘍 (gastrointestinal stroma tumor : GIST), セミノーマほか多くのがん種に発現している。最近 Gleevec は、これまで外科切除以外に治療法がないとされた GIST に対し高い奏効率を示し⁶⁾, GIST に対しても承認された。

3. Gefitinib (Iressa)

EGF 受容体 (EGFR) は、多くのがんでの過剰発現が知られている。Gefitinib は、EGFR の ATP 結合部位に競合的に結合し EGFR チロシンキナーゼ活性を阻害する。肺腺がんで有効症例を出したことから肺がんの分子標的治療薬として注目されている。有効症例に関する研究から、EGFR に変異のあることが gefitinib 感受性に重要であることが示された⁷⁾。また、血管新生阻害作用など⁸⁾別の局面での作用の重要性も示唆されている。ただし、副作用として間質性肺炎がみられ、原因解明が待たれている。

4. Bortezomib (Velcade)

Velcade は、プロテアソームの阻害剤としては初の分子標的治療薬として 2003 年 5 月 FDA によって、多発性骨髄腫に対して承認された。プロテアソームは、真核細胞で蛋白質の分解の主要な経路を司る酵素複合体である。細胞周期やアポトーシスに対しても、関連蛋白質の分解を通じてそれらの制御に関係していると考えられている⁹⁾。

5. Vivacizumab (Avastin)

血管新生阻害薬は待望久しかったが、ついにその第一号とし 2004 年 2 月に FDA によって承認された。転移性大腸がんに対する 5Fu との併用治療が認められた。Avastin は、血管新生に重要な VEGF に結合しその作用を中和する¹⁰⁾。適応拡大が期待されている。

6. Elrotinib (Tarceva)

Elrotinib は、gefitinib と同じく EGF 受容体 (EGFR) の低分子阻害薬である¹¹⁾。Gefitinib のあとを追うように臨床試験が行われ、2004 年にヨーロッパおよび米国で承認された。今後わが国でも承認される見込みである。

7. その他開発中の分子標的治療薬

臨床開発中のものも含め最近開発された分子標的治療薬の一部を表 1 にまとめた。ErbB ファミリー

図 4 ゲノム創薬の流れと方法

のチロシンキナーゼを標的とするものが最も競合している。セリン/スレオニンキナーゼ阻害薬のうち、Akt, mTOR, CDK などの阻害剤にも興味を持たれる。キナーゼ阻害剤は、いまのところ ATP 結合部位への競合阻害をするものしか開発されていない。基質蛋白質を特異的に阻害するようなものが出れば新しい制御につながるかもしれない¹²⁾。脂質キナーゼであるホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3K) は、発がんや悪性増殖に強く関わる証拠があり最も有望な標的とみられているが、wortmannin や LY294002 などこれまでの PI3K 阻害剤は安定性がわるい、毒性が強いなどの理由で臨床開発に至っていない。

最近、筆者らは新規 PI3K 阻害剤 ZSTK474 を開発し、前臨床段階において ZSTK474 が経口投与で強力な抗がん作用を持ち、副作用は低いことを証明できたので、さらにこの開発を進めている (投稿中)。RAS 経路関連では、MEK, RAF キナーゼの阻害薬の有効性がどうか、また、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) の阻害剤の場合は、アイソザイム特異性と抗がん活性との関連などがポイントと思われる。ここでは取り上げなかったが、低酸素状態での転写制御に重要な HIF-1 もこれから標的として有望と考えられる¹³⁾。

分子標的薬創薬の流れ

分子標的薬創薬の流れは、いわゆるゲノム創薬の

流れと同様と考えられる(図4)。

まず、いかに有効なターゲットを見いだすかがポイントである。ゲノム創薬的にみれば、多型解析による疾患関連遺伝子の解析から疾患の原因の追求を通して直接、治療につながる標的が同定される可能性がある。また、発現解析、プロテオーム解析を健康人とがん患者とで比較することでバイオマーカーを見いだし、そのなかからさらに治療のターゲット候補となるものを、トランスジェニックマウス・ノックアウトマウスなどによって、あるいは蛋白質相互作用をみることによって直接・間接に絞り込む。

さらに、重要なパスウェイを解析し、ターゲットバリデーションを進める。ターゲット候補が決まれば、アッセイ系を構築しハイスループットのスクリーニングによってリード化合物を見いだす。リード化合物から化合物の最適化を行い、前臨床薬効・安全性研究から、臨床研究へとトランスレーショナルリサーチを進める。この課程では、開発中の分子標的治療薬の有効性と毒性とを生体試料からいかに評価するかの方法論の確立も重要である。発現解析などを通じてサロゲートマーカーなどを見いだすことも重要である。

おわりに

新しいタイプの抗がん剤として分子標的治療薬が登場し、臨床の場ですでに活躍している。今後も新しい分子標的の発見とそれに対する分子標的治療薬の開発はますます競争的に進められていくと思われる。がんの罹患率が増加の一途にある現状で、よりすぐれた薬の候補がつつぎに誕生しつつあるのは歓迎すべき状況といえよう。

筆者らは、分子標的治療薬開発のユニークな方法論として細胞ベースの薬剤感受性試験をインフォマティクスとドッキングさせた cancer cell informatics を活用し、新規分子標的治療薬の探索評価を行っている¹⁴⁾(図4)。一方、すでに開発された分子標的治療薬をいかにうまく使い、その効果を最大限に引き出すにはどうすればよいか、その方法

を編み出す研究が必要である。その意味で分子標的治療薬の発展には、薬剤反応性を正確に予測するためのバイオマーカーならびに治療効果を判定するためのバイオマーカーを薬剤ごとに開発すること、さらに薬剤ごとに最適な DDS を開発することなどが重要な鍵になると予想される。

文 献

- 1) Shawver LK, Slamon D, Ullrich A : Smart drugs : tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Cancer Cell* 1 : 117-123, 2002.
- 2) Dreves J, Medinger M, Schmidt-Gersbach C, Weber R, Unger C : Receptor tyrosine kinases : the main targets for new anticancer therapy. *Curr Drug Targets* 4 : 113-121, 2003.
- 3) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A et al. : Human breast cancer : correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 235 : 177-182, 1987.
- 4) Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG et al. : Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 244 : 707-712, 1989.
- 5) Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E et al. : Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 344 : 1031-1037, 2001.
- 6) Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B et al. : Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 347 : 472-480, 2002.
- 7) Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Janne PA, Kocher O et al. : EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 352 : 786-792, 2005.
- 8) Tortora G, Caputo R, Damiano V, Fontanini G, Melisi D et al. : Oral administration of a novel taxane, an antisense oligonucleotide targeting protein kinase A, and the epidermal growth factor receptor inhibitor Iressa causes cooperative antitumor and antiangiogenic activity. *Clin Cancer Res* 7 : 4156-4163, 2001.
- 9) Adams J : The proteasome : a suitable antineoplastic target. *Nat Rev Cancer* 4 : 349-360, 2004.
- 10) Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W : Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 333 : 328-335, 2005.
- 11) Grunwald V, Hidalgo M : Development of the epidermal growth factor receptor inhibitor Tarceva (OSI-774). *Adv Exp Med Biol* 532 : 235-246, 2003.
- 12) Cohen P : Protein kinases-the major drug targets of the twenty-first century? *Nat Rev Drug Discov* 1 : 309-315, 2002.
- 13) Semenza GL : Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 3 : 721-732, 2003.
- 14) 矢守隆夫 : がん細胞パネルによる化合物評価とその分子標的スクリーニングにおける役割. *癌と化学療法* 31 : 485-490, 2004.