創薬

シリーズ(5)

トランスレーショナルリサーチ②①

新規抗がん薬の 創製プロセスとトランスレーショナルリサーチ

塩津 行正

要約：医薬品開発の成功確率は10,000分の1以下と低く、要する年数は10年以上である。投資する研究開発の金額は100億円超と言われており、この成功確率を高めることは重要である。この課題を解決するための1つの手法として、「トランスレーショナルリサーチ」の重要性が高まっており、研究成果の実用化、成功確率を高めるための様々な試みがなされてきている。本稿では、新規抗がん薬、特に「がん分子標的薬」の創製プロセスにおける「トランスレーショナルリサーチ」の果たす役割について概説する。

はじめに

厚生労働省の統計では、がんによる死亡者数は年間33万6,468人に達している。死因の30.4%を占め、「日本人の3人に1人ががんで死亡する」ことが報告されている(平成19年)。また、平成15年の罹患数も64万1,594人と生涯リスクとして、「日本人の2人に1人ががんになる」と推定されている。既ががん受療・患者数は142万人に達しており、その医療費は2兆6,958億円であり一般診療費全体の10.5%を占めている。国立がんセンターの調査では、「男女とも、がんの死亡数は増加し続けている。2008年のがん死亡数は、1975年の約2.5倍。がん死亡数の増加の主な原因は人口の高齢化」とされている。このため、今後がん患者の増加が見込まれ、その対策が急務である(1)。

一方、20世紀末～21世紀にかけて多くの新規抗がん薬が臨床試験へ進んだ。過去10年間に新たに承認されてきた抗がん薬の多くは、新規メカニズムで有効性を示す分子標的薬に分類される。さらに、様々な標的に対する分子標的抗がん薬の新薬候補が臨床試験へ進みつつある。しかしながら臨床試験入りした化合物が上市される成功確率は10%以下と低い。この課題を克服するための1つの解決策として、トランスレーショナルリサーチの重要性が高まっている。以下、①がん分子標的の分類、②新規分子標的抗がん薬の創製プロセスとトランスレーショナルリサーチについて概

説し、③今後の課題についても言及する。

1. がん分子標的の分類

がん分子標的薬の研究開発における最初のステップは、標的分子の(再)発見とその機能解析である。標的とする分子によって、適応がん種も創薬プロセスも全く異なるため、標的分子の選定は最も重要なプロセスの1つである。2000年のCell誌で米国のHanahan博士とWeinberg博士が提示した“がんの特徴(The Hallmarks of Cancer)”では、腫瘍形成に必要な要素として“無制限の複製能力(limitless replicative potential)”, “持続的血管新生(sustained angiogenesis)”, “アポトーシスの回避(evading apoptosis)”, “増殖シグナルの自給(self-sufficiency in growth signals)”, “抗増殖シグナルへの非感受性(insensitivity to anti-growth signals)”そして“組織浸潤と転移(tissue invasion & metastasis)”の6つが挙げられている(2)。本稿では以下の3項目について具体例として取り上げる。

最初に取り上げる分子標的は、「がん遺伝子」と「がん抑制遺伝子」で“無制限の複製能力(limitless replicative potential)”に関わる因子と考えられている。1970～80年代のがん研究ではrasやmycなどの「がん遺伝子」、p53やRbなどの「がん抑制遺伝子」の発見が相次ぎ、遺伝子変異や遺伝子欠損によって発がんすることが実験的に示された。そして変異ras遺伝子を正常細胞に導入することにより、腫瘍が形成されることが明らかになり、がん遺伝子であるrasに対する阻害薬研究が世界中で盛んに行われた。また、がん抑制遺伝子であるp53の変異による腫瘍形成も報告され、p53機能を修復する創薬が行われてきた。これらrasやp53に対する研究は非常に長い歴史を持っているが、残念ながらrasを直接阻害する抗がん薬、あるいはp53へ直接作用する抗がん薬は未だ無い。

次に腫瘍血管、“持続的血管新生(sustained angiogenesis)”に関わる分子標的について取り上げる。1970年代に腫瘍における血管新生の概念が提案され

キーワード：がん分子標的薬、トランスレーショナルリサーチ、バイオマーカー

協和発酵キリン株式会社 研究本部 (〒194-8533 東京都町田市旭町 3-6-6)

E-mail: yukimasa.shiotsu@kyowa-kirin.co.jp 原稿受領日：2011年2月4日、依頼原稿

Title: Molecular target therapeutics of cancer and translational research. Author: Yukimasa Shiotsu

て以来、VEGF, PDGR, FGF, アンジオポエチン (angiopoietin), HGF, IL-8 などの多くの因子が関与することが明らかにされてきた。中でも VEGF とその受容体キナーゼである KDR (VEGF-R2) は腫瘍血管の新生に重要な役割をしている。VEGF に対する中和抗体や KDR に対するキナーゼ阻害薬は、多くの前臨床試験 (主にマウス皮下にヒト腫瘍を移植した xenograft モデル) で有効性を示し、数十以上の新薬候補化合物が臨床試験へ進んできた。腫瘍における血管新生の概念が提案されてから約 30 年以上の年月を経て、これまでに米国食品医薬局 (FDA) に承認されている血管新生阻害薬は、VEGF に対する中和抗体ベバシズマブ (bevacizumab: 大腸がん), KDR 阻害作用を有するソラフェニブ (sorafenib: 腎細胞がん, 肝細胞がん), スニチニブ (sunitinib: 腎細胞がん), パゾパニブ (pazopanib: 腎細胞がん), エベロリムス (everolimus: 腎細胞がん) の 5 剤になっている。

3 番目に取り上げる分子標的はキナーゼ経路に代表される“増殖シグナルの自給 (self-sufficiency in growth signals)”である。がん細胞では、受容体型キナーゼや染色体転座で生成したキナーゼが恒常的に活性化することにより、シグナル経路が刺激され増殖シグナルが流れると考えられている。シグナル経路にある分子の代表例として EGFR (epidermal growth factor receptor) ファミリーが挙げられる。EGFR は別名 erbB1, HER1 としても知られており、多くの腫瘍細胞で過剰発現が報告されている。また EGFR に構造的に類似した HER2 (別名 EGFR2, ERBB2, あるいは NEU) はそのリガンドは不明であるが、乳がんをはじめとして多くの腫瘍での過剰発現が報告されてきた。これら EGFR ファミリーは 1980 年代の半ばに発見された分子である。その阻害薬として抗 HER2 抗体であるトラスツズマブ (trastuzumab: 乳がん), 抗 EGFR 抗体であるセツキシマブ (cetuximab: 大腸がん, 頭頸部がん), EGFR キナーゼに対する低分子阻害薬であるゲフィニチブ (gefitinib), エルロチニブ (erlotinib: 非小細胞肺癌) が承認されてきた。

紙面の都合上、本稿では取り上げていないが、先述の“がんの特徴 (The Hallmarks of Cancer)”で取り上げている、アポトーシス、浸潤・転移、治療不応答などに関する分子群も徐々に明らかにされている。いまは、新規がん分子標的としての価値が見極められている状況である。1980~90 年代には分子生物学が急速に進展し、2001 年にはヒトゲノムの全貌が明らかになった。この間、がんで発現亢進や欠損している分子群が続々と明らかにされ、遺伝子情報の変化によりがんが形成されることが実験的にも明らかにされてきた。さらに次世代シーケンサーの登場により大量の塩基配列を極めて短時間で解析することが可能となり、ゲノム情報の変化とがんの新たな関係が明らかにされてきた。また、ゲノム解析で明らかにされてきた遺伝子

情報だけでなく、ゲノムの化学修飾が遺伝子発現を制御している機構が明らかにされつつある。このような研究は、エピゲノム研究として注目を集めている。

2. がん分子標的治療薬の創製プロセスにおけるトランスレーショナルリサーチ

1) トランスレーショナルリサーチ

「トランスレーショナルリサーチ」の意味を一言で表すと、基礎研究の成果を臨床現場で実用化させるための橋渡し研究である。もう少し具体的に表すと、大学・研究機関・ベンチャー企業での基礎研究から派生する創薬シーズ・創薬技術、さらには新規化合物を、医薬品として事業化するための一連の橋渡し研究を指している。Google で「translational research」を検索すると 263 万件のヒットを超え、「トランスレーショナルリサーチ」で検索すると、18,000 件以上のヒットが得られる。非常に多くの意味や分野で「トランスレーショナルリサーチ」という言葉が使われてきているのが判る。

一方、現在、臨床現場で使用されている多くの抗がん薬は大まかに、がん細胞を死滅させることを主目的として研究開発されてきた「従来型の抗がん薬」と、がん細胞や腫瘍環境で発現や機能が更新している標的に対して作用する「がん分子標的治療薬」に二分することができる。その創製プロセスの違いを示したのが図 1 である。「従来型の抗がん薬」は in vitro と in vivo で細胞死滅させる作用を主薬効としている。これに対し、「がん分子標的治療薬」は、標的分子探索からはじまり、標的分子に対し作用する化合物を探索するという創製プロセスを経る。両者の対比を示したのが図 2 である。

先述のとおり、近年の目覚ましい学問の進展と技術の進歩により、がんに関わる分子が次々と明らかにされ、標的分子に作用する新規がん分子標的治療薬が承認さ

図 1 従来型の抗がん薬とがん分子標的治療薬のプロセスの比較

図2 がん分子標的治療薬の創製プロセスにおけるトランスレーショナルリサーチ

れてきた。これらの新薬は、①標的探索プロセス（標的分子の発見～機能解析）、②創薬研究プロセス（化合物のスクリーニング～最適化研究）、③臨床開発プロセス（治験申請・臨床試験～承認申請）を経て、臨床での有用性が確認されて上市に至っている（図2）。一般的に臨床試験入りした新薬の成功確率は10%以下と言われている。今後、この成功確率を高めるため特に「がん分子標的治療薬」の研究開発におけるトランスレーショナルリサーチの重要性が高まっている。これまで、基礎研究を臨床応用するために様々な意味の「トランスレーショナルリサーチ（橋渡し研究）」がされてきているが、報告されている例は上市まで進んだケースが殆どである。失敗例について積極的に公表されるケースは多くない。このように限られた情報しか得られない状況であるが、以下に各プロセスにおけるトランスレーショナルリサーチの役割について筆者の考えを示す。

2) 標的探索プロセス（標的分子の発見～機能解析）

「がん分子標的治療薬」はその名の通り、標的分子に対して作用して抗がん作用を示す薬として定義されている。標的分子の発見と同定は、最初の創薬プロセスであり、創薬研究の中でも最も重要な要素の1つである（ターゲットディスカバリー：target discovery）。分子生物学の進展と創薬技術の進歩によって、新規分子標的の発見・同定が続々と報告されており、毎週のように一流学術誌を賑わしている。これらの標的分子の役割を解明することから、難治性がんに対する新規治療の概念、アプローチが提言され、新薬の研究開発が開始される。基礎研究で見出された標的分子の選択と妥当性の確認という最初のプロセスである。このプロセスにおけるトランスレーショナルリサーチは標的分子を対象として、臨床サンプルを用いた発現解析、正常組織とがん組織での発現の差、患者での予後因子の可能性などを検証することが、挙げられる。さらに、

RNAi、低分子阻害薬、抗体などのツールを用いて標的阻害に基づく抗腫瘍活性などを評価し、標的の妥当性を検証する（ターゲットバリデーション：target validation）。
3) 創薬研究プロセス（化合物のスクリーニング～最適化研究）

妥当性が確認された標的分子への創薬アプローチは、各製薬企業、創薬ベンチャー、バイオベンチャー、アカデミアによって異なるため一般化できないが、以下の様な代表例が挙げられる。①標的分子の機能を制御するアッセイ系を構築し、多数のライブラリー化合物をスクリーニングしてヒット化合物（抗体や核酸を含む）を取得。②得られたヒット化合物を最適化して、標的分子を発現しているがん細胞への *in vitro* 作用を検証。③ *in vivo* 抗がん作用を検証するために、がん細胞や腫瘍を移植されたマウスで抗がん作用を検証。④様々なプロセスを経て選択された化合物は臨床試験へ進める前段階の試験で、薬理作用、薬物動態、安全性を確認し、治験薬製剤を準備して治験申請へ進める。⑤この間、開発化合物を実業化するため特許出願し権利を確保する(3)。

このプロセスにおけるトランスレーショナルリサーチの目的は、開発化合物の臨床効果予測の精度を高めることである。アカデミアで構築された新規の創薬技術を製薬企業が取り入れ、構築された評価系やモデルを用いて完成度の高い化合物を選択する。臨床効果を反映した良い評価系を有しているか否かで成功確率も変わると言っても過言で無い。また、低分子創薬、抗体医薬、ワクチンに代わりうる新たな創薬アプローチを構築するタイプのトランスレーショナルリサーチが、核酸医薬、細胞医薬などの新機軸の創薬を促進する可能性が考えられる。

4) 臨床開発プロセス（治験申請・臨床試験～承認申請）

創薬研究プロセスで選択された化合物は安全性を確認しながら臨床試験へ進む。このプロセスは、期間と

しては5~10年以上、コストとしては100億円以上と全創薬プロセスの中でも最も時間とコストを要する部分である。そのため、このプロセスの成功確率を高めることは医薬の生産性向上に必須であり、トランスレーショナルリサーチが果たす役割や意味合いも異なる。FDAが2006年に提唱したクリティカルパス報告(Critical Path Report)では、治験薬の開発を理論的、迅速、効率的に進めるためのツールとして「バイオマーカー」が必要であることが提言されている。即ち、トランスレーショナルリサーチの1つとして、治験入りした化合物に対し感受性の高い患者を選択する「バイオマーカー」研究が重要な役割を果たす(図3)。このように、バイオマーカーを用いた臨床試験の有用性が重要な施策の1つとして取り上げており、トランスレーショナルリサーチへの取り組みは増えてきている。

「バイオマーカー」の例として、薬剤の感受性や抵抗性を規定する分子が挙げられる。たとえば、先述のHER2分子は抗HER2抗体トラスツズマブの薬効予測バイオマーカーであり、Kras変異はEGFR阻害薬エルロチニブへの抵抗性を規定することが報告されている。有効なバイオマーカーは、臨床試験における道先案内人(ナビゲーター、シェルパ)を獲得したことに相当する。治験薬(船乗り・登山者)が有能であることは必須条件であるが、バイオマーカーの有無(有能な道先案内人が居るか居ないか)で困難な臨床試験(航海・登山)の成否が決まる。正しい「バイオマーカー」を用いることにより、各薬剤の「正しい患者」、「正しい疾患」、「正しい用量」、「正しいスケジュール」を知って、「正しい臨床効果」を得ることが期待される(4)。

3. 今後の課題

科学の進展と最新技術の普及により、複数のがん分子標的治療薬が登場してきた。しかしながら、これまでに承認された新薬や治療法はごく限られており、その恩恵を受けているがん患者数は限定されているのが現状である。特に、進行がん患者に対して最新の標準治療(外科的治療、放射線治療、抗がん薬治療)を施しても、延命が極めて困難な状況は変わっていない。これまでに膨大な科学的知見が積み重ねられ、さらに研究・開発には巨大な資本が投資されているにもかかわらず、真の意味で延命効果を示している治療法・治療

薬は少ない。当初の期待を充足していない、あるいは頭打ち傾向という指摘も多い。最近では、「2010年7月に公開されたHER2陰性の進行乳がん患者に対する2つの大規模試験AVADO trial, RIBBON trialでは、P2試験での奏効率の改善から生存期間の延長が期待されたが、大規模臨床試験(P3)では延命効果が確認されなかった」というVEGFに対する中和抗体の事例が挙げられる。この類の例はこれまでも数え切れないが、莫大な研究投資を成果として社会へ還元するための取り組みの1つとして、がんトランスレーショナルリサーチの重要性は高まっている。

前臨床モデルで有効性が確認された新規化合物が、臨床試験で有効性が確認されない理由、初期臨床試験で有効性が期待された治験デザインが大規模試験で失敗する原因については、これまでも数多く指摘されてきている。ヒトへの外挿性の課題(臨床試験入りした化合物の完成度)、前臨床モデルの課題(臨床腫瘍を反映していないモデルによる化合物選択)、患者選択の課題(薬剤感受性のバイオマーカーが無い)、臨床評価法の課題(代替エンドポイントの指標が必ずしも生存延長に直結しない)、最適投与量の課題(適切な投与量と投与スケジュールが不明)、既存薬と併用するための合理性(明確な根拠が無い併用試験)などである。これらの中でも特に投資額が膨大である臨床試験段階の課題は、最も大きな要因となっている。

これまで述べてきたとおり、学問の進展と技術の進歩により、がんに関わる分子が次々と明らかにされてきており、シグナル経路の阻害薬や血管新生阻害薬が新規抗がん薬として承認されてきた。これらの新薬は長いプロセス(標的分子の発見~創薬研究~臨床開発)を経て、臨床での有用性が確認されて上市に至っている。この間、各プロセスにおけるトランスレーショナルリサーチを促進することにより、標的分子の機能解析・妥当性の検証、完成度の高い新薬の創製、バイオマーカーを活用した上市確率の向上とコストの削減を図ることが可能になる。医薬品開発の生産性を向上させることを目指したトランスレーショナルリサーチへの期待は高まっている。

おわりに

医薬品開発の課題を解決するためにもトランスレーショナルリサーチが果たす役割は多く、その重要性が増している。今後、本稿で示してきた各ステップで様々な対策・工夫を図ることにより、これまで以上に効率的に迅速に患者に新薬を届けることが重要である。

文 献

- 1) 人口労働統計. 厚生労働省.
- 2) Hanahan D, et al. Cell. 2000 Jan 7;100(1):57-70.
- 3) 新臨床腫瘍学. 抗がん薬の薬理学. 南江堂; 2009. p. 266-270.
- 4) Human Science. がんバイオマーカー研究の現状と展望. 2008; 19(2).

図3 前臨床と臨床を橋渡しするバイオマーカーの活用