

1

分子標的治療薬概論

分子生物学の進歩により、がんの特性が徐々に明らかになるにつれ、がん薬物療法における新しい抗悪性腫瘍薬の開発戦略は大きく変わってきている。本邦においても2001年にCD20に対する抗体であるリツキシマブがB細胞リンパ腫の治療薬として認可されて以来、様々な分子標的薬が臨床の現場に登場し、いくつかのがん腫では標準治療として用いられている。

がん細胞と正常細胞との違い、すなわちがん細胞に生じた質的もしくは量的な分子変化を選択的に攻撃するものが分子標的薬と呼ばれている。腫瘍環境を標的として、結果として腫瘍縮小を得ようとするものも分子標的薬に含まれる。分子標的薬の特徴として、治療の標的があること、そのものが抗腫瘍効果を示すこと、抗腫瘍効果を標的の修飾により説明可能であること、があげられる。標的となる分子に、腫瘍細胞に発現しているかどうか、腫瘍の成長における重要な機能を有しているか、正常細胞における重要度はどの程度か、などを十分に検討する必要がある。開発当初は、分子標的薬は正常細胞では存在しないか、もしくは働きが盛んでない分子に作用するため、従来の抗悪性腫瘍薬と比較して優れたがん細胞選択性と安全性が期待された。また、がん細胞の増殖を抑制するだけで腫瘍縮小効果は少ないと予想されていた。しかし、実際には、いくつかの分子標的薬では、劇的な腫瘍縮小が認められ、また想定外の毒性も認められた（表1）。

がんの分子標的薬は、標的とする分子や製剤の性状による分類がなされることが多いが、いまだ定まったものはないと思われる（表2）¹⁾。今後も多くの分子標的薬が開発されることによる改変や、また目的に合わせた分類がなされるとと思われる。大きくは1) 腫瘍細胞そのものを標的とする

表1 分子標的薬の特徴。従来の抗悪性腫瘍薬との違い

	分子標的薬	従来の抗悪性腫瘍薬
創薬	がん特性→作用機序→薬効	ランダムスクリーニング→薬効→作用機序
作用原理	がん特異的分子を修飾	細胞増殖を攻撃
標的分子	がん特異的分子（細胞表面抗原、増殖因子など）、がん環境（血管新生、転移）	核酸、微小管、タンパク質代謝系
がん特異性	高い	低い
毒性	小さい（想定外の毒性が認められることがある）	大きい（骨髄毒性・消化器毒性・脱毛など）
がん腫の選択性	標的分子による選択が可能	経験則による部分が大きい
個別化治療への展開	可能	研究が進められている

表2 分子標的薬の分類

<p>1) 細胞表面抗原 抗 CD20 抗体 ペプチド抗原</p> <p>2) 増殖因子・受容体、シグナル伝達系 抗 EGFR (epidermal growth factor receptor) 抗体 抗 HER2 (human epidermal growth factor receptor) 抗体 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 c-kit 受容体チロシンキナーゼ阻害薬 bcr-abl チロシンキナーゼ阻害薬 ファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬 プロテインキナーゼ阻害薬 m-TOR 阻害薬 プロテアソーム阻害薬 PARP 阻害薬</p>	<p>3) 細胞周期 サイクリン依存性キナーゼ阻害薬</p> <p>4) アポトーシス誘導薬</p> <p>5) 転移・血管新生 抗 VEGF (vascular endothelial growth factor) 抗体 VEGF 阻害薬 MMP (matrix metalloproteinase) 阻害薬 サリドマイド アンジオスタチン, エンドスタチン</p> <p>6) 多標的分子標的治療薬</p>
--	---

(西條長宏. がん化学療法：分子標的治療 update. 東京：中外医学社；2009. p.8-13)¹⁾

場合、すなわちがん細胞の特性を標的とした分子標的薬と、2) 腫瘍環境の分子生物学的特性を標的とした分子標的薬、に分類される (表 2)。また、製剤面からは、1) 低分子化合物、2) 抗体、3) 遺伝子治療、4) 細胞療法、5) ペプチド免疫療法などに分類することもできる。本稿では、がん治療における分子標的薬剤の概要について述べる。各薬剤の詳細については他稿を参照していただきたい。

1

がん細胞の特性を標的とした分子標的薬

がん細胞の特性を標的とした分子標的薬は、標的分子によって、細胞表面抗原、増殖因子・受容体・シグナル伝達系、細胞周期、アポトーシス、テロメア・テロメアーゼなどに分類されるが、なかでも細胞表面抗原および増殖因子・受容体・シグナル伝達系に関わる分子標的薬はこれまでに多く開発され、いくつかのがん腫では標準治療のひとつとして用いられている。

a. 表面抗原を標的とした分子標的薬

表面抗原を標的とした分子標的薬は抗体薬であることが多い。B 細胞リンパ腫に対するキメラ型抗 CD20 抗体であるリツキシマブ (リツキサン[®]) は、悪性腫瘍に対する分子標的治療の先駆的な薬剤である。表面抗原を標的とした抗体薬の作用機序は、1) 標的タンパクの機能障害と、2) 免疫機構が介在する標的細胞傷害効果、すなわち抗体依存性細胞介在細胞傷害反応 antibody dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC) と補体依存性細胞傷害反応 complement dependent cytotoxicity (CDC) によると考えられている (表 3)。表面抗原を標的とした抗体薬は、リツキシマブなどの非抱合型抗体と、抗がん剤を抗体に抱合させた chemoimmunoconjugate や放射線同位元素を抗体に抱合させた radioimmunoconjugate に分類することができる。

表3 分子標的薬の耐性のメカニズム

薬剤	剤型	標的	耐性機序
トラスツズマブ	mAb	HER2	p95HER2, PTEN
セツキシマブ	mAb	EGFR	<i>Kras</i> mutation*, <i>Braf</i>
パニツムマブ	mAb	EGFR	<i>Kras</i> mutation*, <i>Braf</i>
エルロチニブ	TKI	EGFR	EGFR or HER2 exon 20 insertion*, <i>Kras</i> mutation?, EGFR TK mutation (T790M, D761Y, L747S, T854A)*†, cMET amplification*†, PI3K/AKT activation†
ゲフィチニブ	TKI	EGFR	EGFR or HER2 exon 20 insertion*, <i>Kras</i> mutation?, EGFR TK mutation (T790M, D761Y, L747S, T854A)*†, cMET amplification*†, PI3K/AKT activation†
イマチニブ	TKI	Bcr-Abl, cKit, PDGFR	<i>Bcr-Abl</i> mutation*†, <i>cKit</i> , <i>PDGFR</i> mutations
スニチニブ	TKI	VEGFR, cKit, PDGFR	Multiple, <i>cKit</i> , <i>PDGFR</i> mutations (for GIST)
ソラフェニブ	TKI	VEGFR, Braf, PDGFR	Multiple
ベバシズマブ	mAb	VEGF	Multiple

*臨床検体を用いた検討がされている

(Ellis LM, et al.Clin Cancer Res.2009; 15: 7471-8²) より改変)

†獲得耐性

b. 増殖因子・受容体、シグナル伝達系を標的とする分子標的薬

これまでに受容体型チロシンキナーゼを標的とした薬剤が多く開発され、治療成績が向上した。低分子化合物であるチロシンキナーゼ阻害薬と受容体に対する抗体が多くを占める。多くのキナーゼが治療の標的となるが、単一のキナーゼを阻害する分子標的薬は少ない。それぞれのキナーゼに対する親和性の程度により主要な標的となるキナーゼが決められ、それが複数の場合には“マルチキナーゼ阻害薬”とよばれている。また増殖因子受容体を標的とした抗体の機序は、リガンドの結合や二量体形成を阻害することによる増殖シグナルの抑制することによると考えられている。また、表面抗原を標的とした抗体薬と同様に免疫を介したADCCも作用していると考えられている。

2 血管新生を標的とした分子標的薬

当初マトリックスメタロプロテアーゼ阻害薬は効果が得られなかった。そのため、転移や腫瘍環境を標的とした薬剤は期待できないと考えられていた。その後、VEGFに対する抗体であるベバシズマブが各種固形がんに対して、腫瘍縮小効果の向上や生存期間の延長を示した。血管新生を阻害する薬剤は多く開発され成功をおさめている。一方で、転移を標的とした薬剤は十分な成果を得ていない印象がある。

腫瘍は、大きさが数ミリメートル以上になると、酸素と栄養分を供給する腫瘍血管を必要とする。多くの腫瘍が、血管新生因子を分泌していることが知られている。血管新生因子は多くあるが、薬剤の標的として最も成果を上げているのはvascular endothelial growth factor (VEGF)とその受容体である。これまでに臨床応用された血管新生阻害薬の多くは、VEGFに対するモノクローナル抗体とVEGFRに対する小分子チロシンキナーゼ阻害薬である。またマルチキナーゼ阻

害薬の多くは VEGFR 阻害薬でもある。

3

がん治療における分子標的薬の今後と課題

分子標的薬はがん治療開発の中心となるものと思われ、さらに以下のようなことが求められている。1) さらなる標的分子の探索。がん化のメカニズムに関わるすべての分子が治療標的に適しているとは限らない。候補となる標的分子に対して、腫瘍細胞に発現しているかどうか、腫瘍の成長における重要な機能を有しているか、それを標的として治療した場合の正常細胞への影響はどの程度か、などを十分に検討する必要がある。2) バイオマーカーの実用化に向けた取り組み。バイオマーカーを用いた個別化医療の実現への期待もあり、ますます発展するものと思われる。新規薬剤を開発する場合には、これまでの基礎研究および臨床研究の積み重ねにより、承認までに必要な研究方法がある程度確立している。しかし、バイオマーカーをがん薬物療法の際に必要な検査として確立させるための方法およびそれを行うための研究体制は十分に整備されていない。3) 獲得耐性の問題。いくつかの分子標的薬では、耐性および奏効後の獲得耐性のメカニズムに対する研究が進行している(表3)²⁾。さらに獲得耐性に対する治療戦略の研究も進行しており、一部では臨床研究も行われている。もちろんその場合でも、同時にバイオマーカーの開発とバイオマーカーを用いた治療方法の開発が求められている。

4

がん分子標的治療とバイオマーカー

近年の分子生物学研究手法の発展により、遺伝子やタンパク質の解析結果を利用したバイオマーカー研究が脚光を浴びている。バイオマーカーは、医療分野において従来から用いられてきた。血液生化学検査や尿検査などは、様々な疾患の発症や病勢の推定に用いられてきた。このように、従来は分子の量を解析したデータが多かったが、画像分析技術の飛躍的な向上に伴い、画像データも有効なバイオマーカーとして活用が進んできている。そして、近年では、遺伝子解析データもバイオマーカーとして活用されるようになってきている。バイオマーカーは、疾患の診断の補助や病勢の評価、治療効果の評価を客観的に予測することができる。

バイオマーカーは、Biomarker Definitions Working Group により、「Biomarkers are a characteristics that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biologic processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention (バイオマーカーは、正常な生物学的過程、発病の過程、もしくは治療介入による薬理学的反応を反映する測定および評価可能な特性)」と定義される³⁾。米国食品医薬品局 U.S. Food and Drug administration (FDA) では、その定義に加えて「バイオマーカーは測定できる特性値であり、ヒトまたは動物における生理学的プロセス、薬理学的プロセス、または疾患プロセスを反映しているもの、治療に伴うバイオマーカーの変化は当該製品に対する臨床的反応を反映する」と説明している。

現在、バイオマーカーに期待されていることは、大きく2つに分けられる。1つは、個別化治療

表4 がんのバイオマーカー

バイオマーカー	がん	治療薬	標的分子
HER2 遺伝子増幅	乳がん	トラスツズマブ	HER2
ER 発現	乳がん	タモキシフェン	ER
BCR-ABL 遺伝子	慢性骨髄性白血病	イマチニブ, ダサチニブ, ニロチニブ	BCR-ABL
KRAS 遺伝子変異	大腸がん	セツキシマブ, パニツムマブ	EGFR
EGFR 遺伝子変異	非小細胞肺癌	エルロチニブ, ゲフィチニブ	EGFR
PML-RAR 遺伝子	前骨髄球性白血病	all trans retinoic acid	PML-RAR
BRCA 遺伝子変異	乳がん	オラパリブ, ベリパリブ	PARP
BRAF 遺伝子変異	悪性黒色腫	ベムラフェニブ	BRAF
EML4-ALK 遺伝子	非小細胞肺癌	クリゾチニブ	ALK

(La Thangue NB, et al. Nat Rev Clin Oncol.2011; 8:587-96⁴⁾ より改変)

の実現である。個々の患者にもっとも適した治選を選択するための重要な判断材料となることであろう。もう1つは、効率的に薬剤開発を行うことである。薬剤開発創薬過程において有効性、安全性予測バイオマーカーの有効利用により、創薬をより効率よく進めることができるようになることが期待されているためである。FDAに承認されたバイオマーカーの例を表4に示す⁴⁾。がん領域における最近の傾向としては、治療選択目的のバイオマーカーが増えてきている。

5

個別化治療に向けたバイオマーカー開発

難治性疾患の代表であった進行期悪性腫瘍において、分子標的薬が多くのがん腫で標準治療の1つとして組み込まれるようになってきているが、その一部はバイオマーカーによる患者選択が行われている(表4)⁴⁾。進行期肺癌を例に挙げるが、肺腺がんの一部にEGFR遺伝子変異とEML4-ALK融合遺伝子が認められ、それらに対する分子標的治療は、標準治療となっている。EGFR遺伝子変異は、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬に効果を認めた肺腺がん患者の腫瘍組織から、EGFR遺伝子の塩基配列を解析し発見された。それまでは、EGFR変異は肺腺がんの発生に関わる遺伝子として重要視されていなかったが、分子標的治療の開発とともに研究が進行し成功した。EML4-ALK融合遺伝子は、肺腺がん患者の組織から新規の融合遺伝子として発見され、その後治療方法の確立にまで急速に進行した。EGFR遺伝子変異は東洋人に多く認められ、EML4-ALK融合遺伝子は間野教授の研究グループにより発見されたこともあり、これらの研究は本邦の研究者が世界をリードして行われてきた。

これらの研究によって、EGFR遺伝子変異やEML4-ALK融合遺伝子と同様にがんの発生や増殖に重要な関わりを持つ、すなわち“Oncogene Addiction”となる遺伝子異常がそれを標的とした薬剤のバイオマーカーとなりうると考えられている(図1)⁵⁾。残りの“Oncogene Addiction”となる遺伝子異常を同定し肺腺がんを分類することにより、より分子生物学的特徴が明らかとなり、さらにはそれぞれに適した治療方法を確立することに結び付くことで、肺腺がん全体の治療成績が飛