

平成17年度 薬学講習会

癌治療の分子標的： 細胞膜レセプターから細胞内シグナル分子まで

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 細胞制御学研究室
助教授 尾崎恵一

はじめに標的ありき薬剤、分子標的薬剤の成功とともに問題点が現在報告されている。特に、がん治療におけるこの領域の薬剤に注目し、その新しいコンセプトと標的となるターゲット分子の概要についてテキストを用いて解説するとともに、今後の癌の分子標的治療の展望について述べる。

現在臨床で使われている癌の分子標的薬剤(国内)

Trastuzumab : Herceptin **抗体治療薬**

転移性乳癌 Her2 Overexpression : 0 +1 **+2 +3**

human ErbB2:EGFR2

遺伝子増幅 ~ 8コピー
(25~30%)

卵巣がん、胃がん、非小細胞肺癌

効果)ハーセプチン単独 15 ~ 30%

タキソール併用 ~ 60%

erbB2は心臓に発現し、副作用として**心筋障害**

Rituximab: Rituxan **抗体治療薬**

CD20 B細胞性悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)

Imatinib: Gleevec/ Glivec(STI571)

Bcr/Abi **TK inhibitor**: Ph+ CML(~100%), ALL(20-30%), AML (2-3%)

Gefitinib: Iressa(ZD1839)

EGFR-**TK inhibitor** 非小細胞肺癌: 40~80% EGFR過剰発現

癌の分子標的としての

RTK/Ras/ERK経路

RTKの活性型変異: EGFR(肺腺癌)
RTKの遺伝子増幅: ERBB2(乳癌)
Rasの活性型変異: K-ras N-ras H-ras
(膵癌、大腸癌)
Rafの活性型変異: B-Raf(メラノーマ)



がん遺伝子

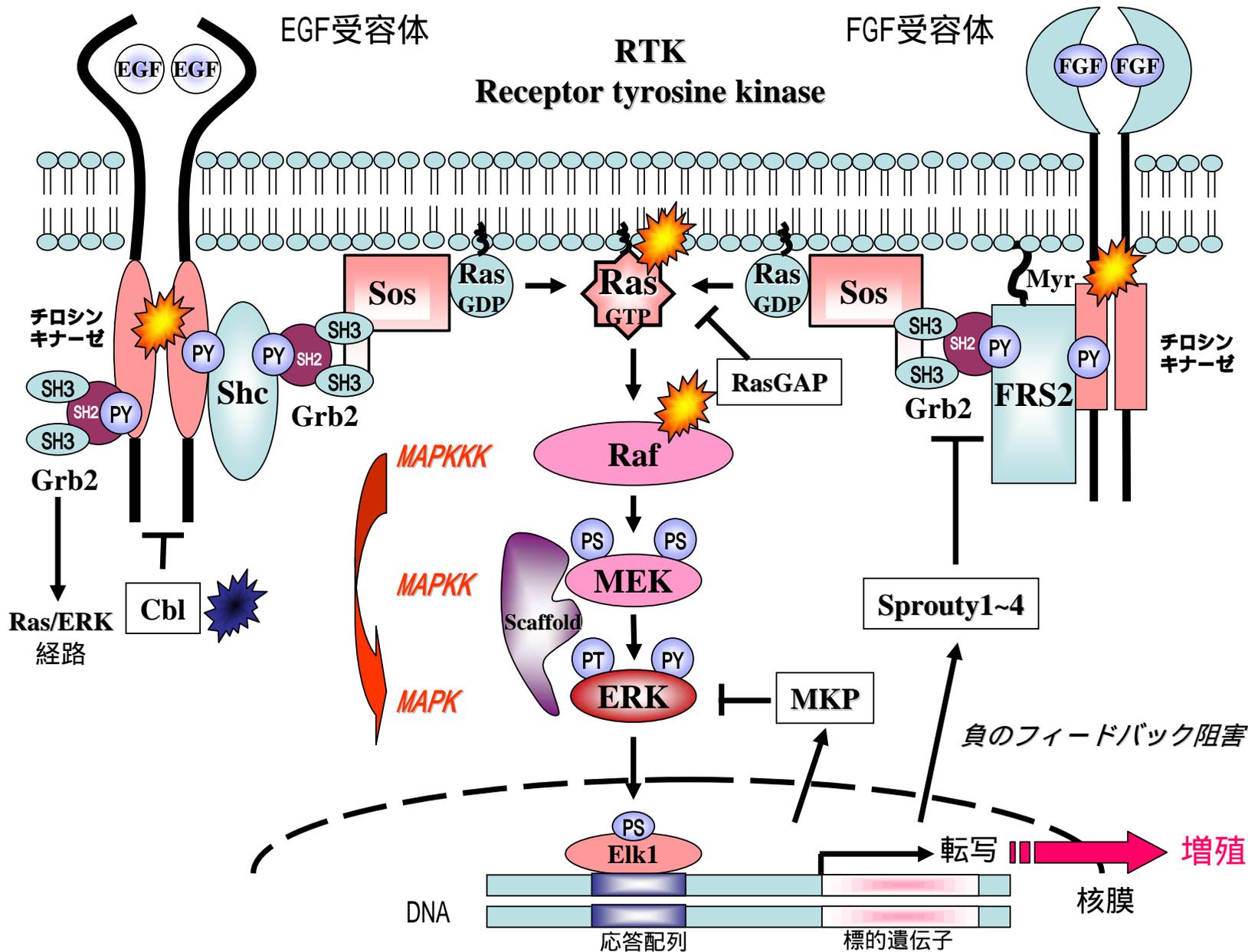


Table 1 | **Activation of RAS signalling pathways in different tumours**

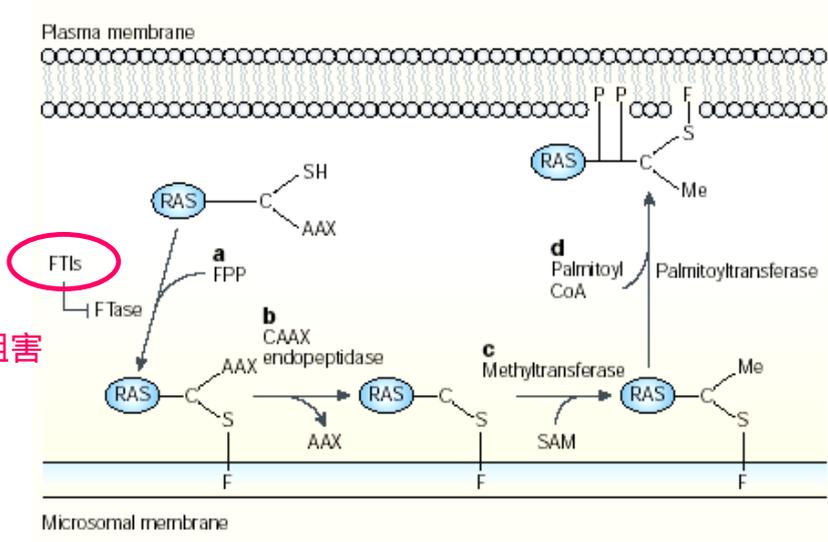
| Defect or mutation | Tumour type | Frequency (%) |
|----------------------------|--------------------------------------|---------------|
| <i>RAS</i> mutation | Pancreas | 90 (K) |
| | Lung adenocarcinoma (non-small-cell) | 35 (K) |
| | Colorectal | 45 (K) |
| | Thyroid (Follicular) | 55 (H, K, N) |
| | Thyroid (Undifferentiated papillary) | 60 (H, K, N) |
| | Seminoma | 45 (K, N) |
| | Melanoma | 15 (N) |
| | Bladder | 10 (H) |
| | Liver | 30 (N) |
| | Kidney | 10 (H) |
| | Myelodysplastic syndrome | 40 (N, K) |
| | Acute myelogenous leukaemia | 30 (N) |
| | <i>BRAF</i> mutation | Melanoma |
| Colorectal | | 12 |
| <i>EGFR</i> overexpression | Most carcinomas | >50 |
| <i>ERBB2</i> amplification | Breast | 30 |
| <i>PTEN</i> loss | Glioblastoma multiforme | 20–30 |
| | Prostate | 20 |
| | Pancreas | 40 |
| <i>AKT2</i> amplification | Ovarian | 12 |
| | Pancreas | 10 |
| <i>PI3K</i> amplification | Ovarian | 40 |

***EGFR* mutation lung(NSCLC)**

分子標的薬剤
のtarget

“ Ras ”

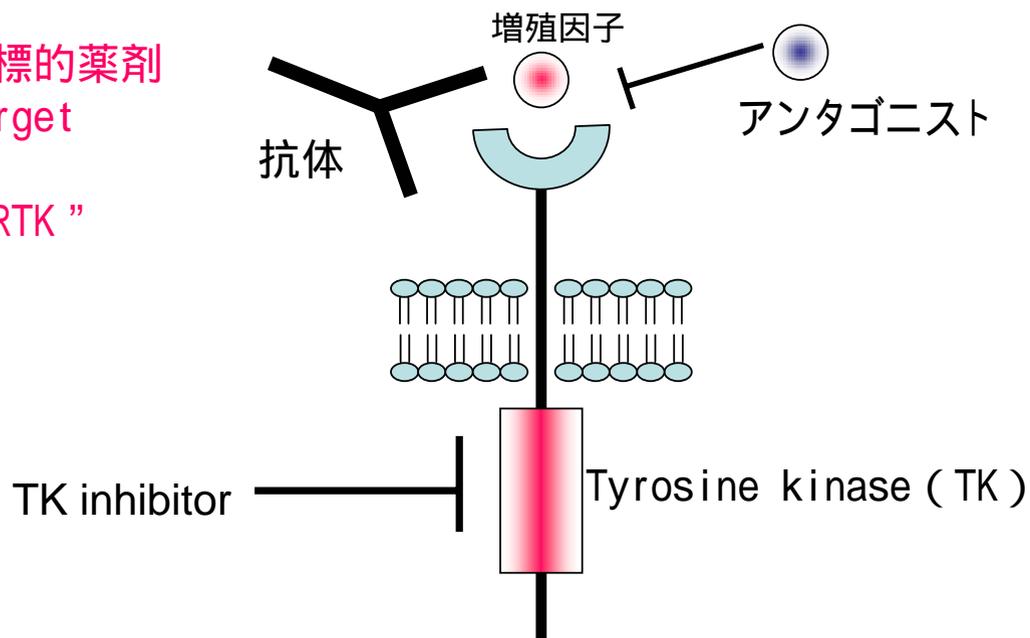
ファルネシル化阻害



Nat Rev Cancer 3, 11-22(2003)

分子標的薬剤
のtarget

“ RTK ”



癌の分子標的としての

PI3K/PTEN/Akt経路

PTEN機能喪失：脳腫瘍、前立腺癌

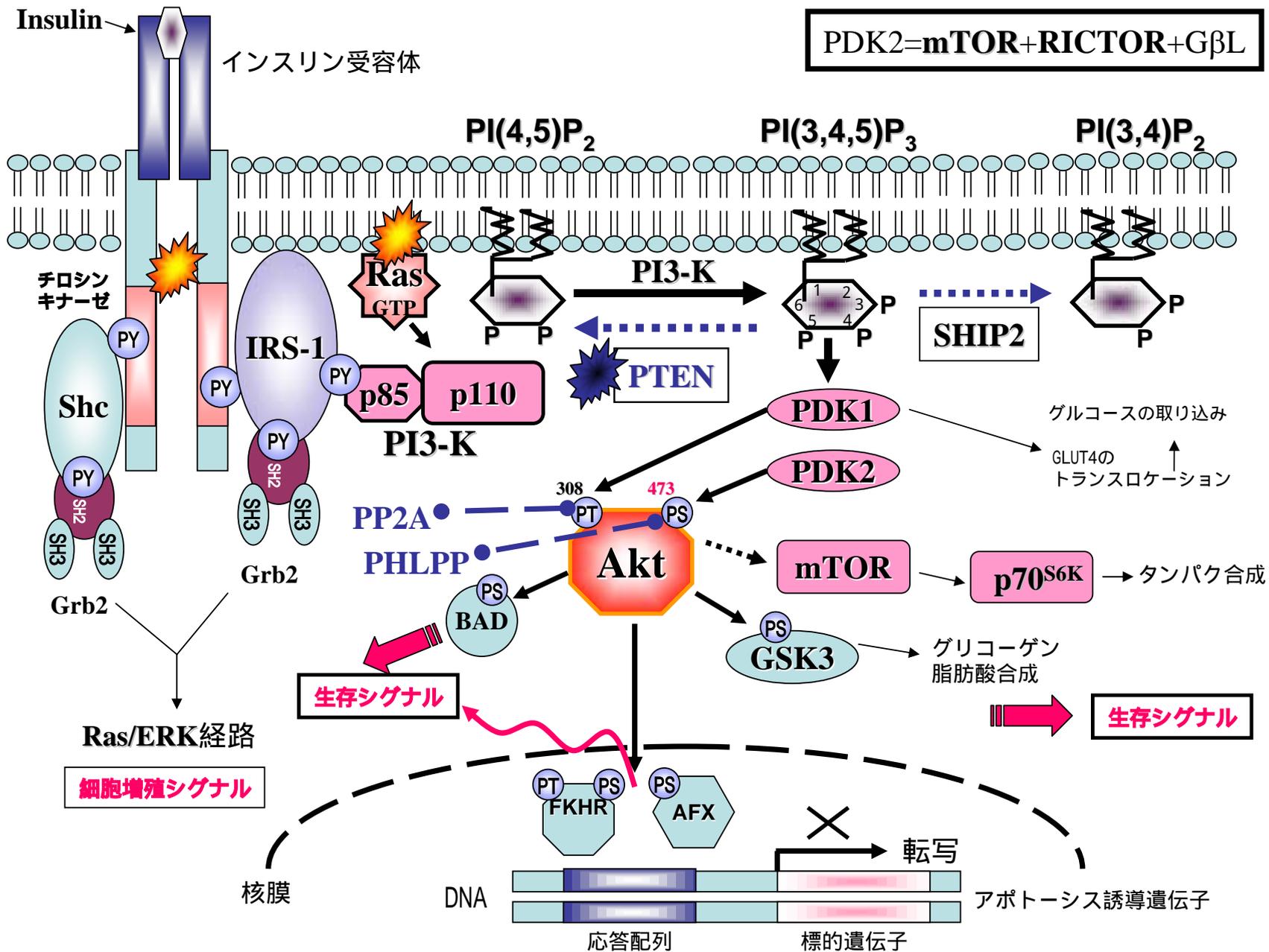


がん抑制遺伝子

PI3K Akt増幅：卵巣癌、抗癌剤耐性癌



がん遺伝子



研究中、あるいは開発された分子標的薬剤

抗体

Avastin(Genentech) **VEGF**

血管新生阻害剤

Cetuximab **EGFR**

増殖・生存シグナル阻害

阻害剤、増殖阻害剤、産生抑制剤

ZD6474(AstraZeneca) **VEGFR-TK EGFR-TK**

PTK787(Novartis)

PD173074(Warner Lambert) **FGFR-TK**

IM862(Cytran) **VEGF, bFGF**

Angiostatin, Endostatin(EntreMed) **血管内皮細胞**

OSI-774,IMC-225 **EGFR-TK**

PK1166 **EGFR, HER-2-TK**

BMS-214662 **FT(Ras)** UCN01 **PKC, PDK**

BAY439006 **Raf-1** CCI-779 **mTOR**

PD184352 **MEK** KP372-I **Akt**

Flavopiridol **CDK**

TSA, SAHA, FK228, MS-275 **HDAC**

展望

分子標的治療薬はターゲットがはっきりとした(?)治療薬であるので、患者におけるそのターゲットの有無を解析した上での適用となるべきである。それは、主作用のみならず、副作用や薬剤耐性を考えるための重要な判断材料である。

さらに、その感受性を決定する他のマーカー遺伝子の同定と解析法も重要である。

また、遺伝子多型と薬剤のリスクを遺伝子レベルで研究していくことも極めて重要である。

分子標的治療薬を有効に使用するためには、癌細胞の多数の遺伝子を一度に解析できるようになりつつある現在、個々の患者の遺伝情報をもとにしたテーラーメイド医療推進が急務である。