

抗がん薬創製技術の系統化調査

2

Systematized Survey on the History of Anticancer Drug Discovery with Technical Development

鶴藤 真 Makoto Tsurufuji

■ 要旨

本「抗がん薬創製技術の系統化調査」は2016年に行われた「医薬品創製技術の系統化調査」を受けて、抗がん薬の歴史およびその創製技術についてまとめたものである。

がんが歴史の舞台に登場したのは大変に古く、紀元前2600年にさかのぼる。その後も数百年から1000年ほどの間にがんに対する様々な記述が残されているが、当時はがん（悪性腫瘍）と良性腫瘍の区別はあいまいだった。体に出現する腫物が次第に大きくなり、それに比例して体は衰弱していくことで、人々はがんの存在を大きく意識していた。紀元160年頃には、様々な疾病は血液、黄胆汁、粘液、黒胆汁の4つの体液の異常によって生じ、がんは其中で一番理解しがたい黒胆汁が原因と考えられていたのである。そしてその後千数百年もの間、人々はこの黒胆汁が何者であるかを人体の隅々まで探し続け、結局のところ発見することができなかった。

しかし、その過程で人々はヒトの体の詳細な解剖図を入手し、そのことはその後、手術によるがん治療に大きく貢献した。1800年代の後半には麻酔技術と消毒技術の進歩によって、がんを手術によって取り除くことが盛んに実施され、その後1950年頃まで、手術によるがん治療の世紀を実現したのである。ところが、手術によってどこまでもがんを切除しても、それから何年か後にがんは必ず再発した。また、19世紀の末に発見されたX線を用いた治療法もがん治療の強力な手段となっていたが、全身に散らばったがんの治療には無力であった。このような状況のなかで、1940年代から、薬によるがんの治療が少しずつ成功をおさめ始めたのである。

第1章では、抗がん薬について理解するために、がんについての基本的な事項について記述した。がんによる死亡率がこの数十年間にどのように変化してきたのか、またがんとはどのようなもので、どう発生してくるのか、さらに患者数の多いがんや死亡率の高いがんなどについてまとめた。

第2章では、歴史の中でがんはどのように研究され、治療されてきたのかについて記述した。前述したように、がん（および腫瘍）に関する記述は紀元前から存在するが、がんに対する理解がその後どのように変化してきたのか、そして、現在においてどう理解されているのかについてまとめた。また、それらの研究成果から生み出された抗がん薬の輝かしい成果（とその敗北）について記述した。

第3章では、抗がん薬をその作用メカニズムから分類し、ヒトが手にした最初の抗がん薬であるアルキル化薬から、近年注目を集めている免疫チェックポイント阻害薬創製の流れまで、個々の薬の研究・開発の経緯も交えながら記述した。最初の抗がん薬は毒物から発展したもので、副作用も大きかった。第二次世界大戦前後から、抗生物質の研究が盛んになったことから抗がん性抗生物質も開発された。その後、科学技術の進歩とともに抗がん薬の創製技術も進歩し、抗がん薬の薬効を評価する技術も変化し、それに伴って新しい抗がん薬が誕生してきた。その中には生体にとって重要な代謝の過程を阻害する薬、植物由来の薬、ホルモンの研究から新しい抗がん薬が出現し、また分子生物学、遺伝子工学の出現と進歩によりがん発生のメカニズムが分子のレベルで解明されるようになると、がんの原因になると思われる分子に対する分子標的薬と呼ばれる薬が出現してきた。そして、がんによる免疫抑制状態を解除し生体のがんに対する防御機能を回復させることで注目を集めている免疫チェックポイント阻害薬が登場したのである。

最後に、第4章で、現時点、あるいは今後数年で世の中に登場してくるであろう薬の候補について述べた。一つは遺伝子治療とも細胞療法ともいえる治療薬でありもう一方は医療機器と抗体医薬に属する治療薬のコンビネーションによる治療法である。

■ Abstract

This *Systematized Survey on the History of Anticancer Drug Discovery with Technical Development* builds on the *Systematized Survey on the History of Drug Discovery with Technical Development* reported in 2016 and provides a view of the history of anticancer drugs along with the technologies used to discover them.

Cancer appeared on the scene very early in history, as far back as 2600 B.C. In the several hundred to thousand years that followed, many descriptions of cancer exist. However, at the time, cancer (malignant tumors) and benign tumors were not well differentiated. As a lump which emerges in the body and gradually grows, conversely causing the body to weaken, cancer loomed in the consciousness of people. By around 160 A.D., various illnesses were thought to be caused by abnormalities in the four humors—blood, yellow bile, phlegm, and black bile—and black bile, the least comprehensible among them, was thought to be responsible for cancer. In the thousand and several hundred years that followed, scientists continued to search the human body thoroughly to ascertain what this black bile was but were unable to find it.

However, in the process, they were able to obtain detailed knowledge of the human anatomy, and this played a large role in what followed: cancer treatment through surgery. By the latter half of the 1800s, owing to the technological advancement in anesthesia and disinfection, surgical removal of cancer was widely practiced, building a century of cancer treatment through surgery until around 1950. However, no matter how much cancer was surgically removed, it always reappeared many years later. The treatment using X-rays, discovered at the end of the 19th century, had also become a strong player in cancer treatment, but it was powerless against cancer dispersed throughout the body. Against such a backdrop, cancer treatment using drugs started to have success starting in the 1940s.

Chapter 1 describes basic matters about cancer in order to understand anticancer drugs. How the mortality rate of cancer has changed over the last several decades, what cancer is and how it forms, which cancers are common, and which cancers have high mortality rates are all covered.

Chapter 2 describes how cancer was investigated and treated throughout history. As described above, descriptions of cancers (and tumors) have existed since before our common era. This chapter covers how human understanding of cancer has changed over time and how it is understood today. The outstanding achievements (and defeats) of anticancer drugs arising from such research findings are also described.

Chapter 3 categorizes anticancer drugs by the mechanisms of their function and explores the first anticancer drugs available to humans, alkylating agents, continuing down to the creation of immune checkpoint inhibitors drawing attention in recent years, while discussing the sequence of events in the research and development of individual drugs. The first anticancer drugs were derived from a poisonous substances and had strong side effects. Since around the Second World War, anticancer antibiotics were developed as a result of the surge in the research of antibiotic substances. Since then, anticancer drug discovery technologies have advanced along with the progress of science and technology. Technologies to evaluate the beneficial effects of anticancer drugs have also changed, and new anticancer drugs have followed. Among them are drugs that inhibit metabolic processes vital for an organism, drugs derived from plants, and new anticancer drugs arising from hormone research. As the mechanism of cancer development became unraveled at the molecular level due to the emergence and advancement in molecular biology and genetic engineering, drugs called molecularly targeting drugs have emerged. Thus came the immune checkpoint inhibitors, the drugs drawing attention for releasing the immunosuppressed state caused by the cancer to restore the organism's defense mechanisms against cancer.

Chapter 4 concludes with descriptions of drug candidates which now exist or are likely to appear onto the world scene in the next several years. One is a therapeutic drug which could be considered gene therapy or cell therapy, and the other is a treatment using a combination of medical instruments and a therapy drug which is an antibody drug.

■ Profile

鶴藤 真 *Makoto Tsurufuji*

国立科学博物館産業技術史資料情報センター主任調査員

1976 年 東京大学農学部卒業
1978 年 同大学院農学系研究科修士課程修了
三菱化成工業(株)入社
1981 年 ハーバード大学医学部病理学部留学
1983 年 三菱化成(株)総合研究所研究員
1989 年 (株)サイトシグナル研究所派遣
1999 年 (株)三菱東京製薬かずさ研究所マネージャー
2000 年 (株)三菱東京製薬横浜研究所創業第4研究所所長
2005 年 (株)三菱ウェルファーマ横浜研究所探索研究所所長
2007 年 (株)田辺三菱製薬横浜事業所担当部長
2008 年 (株)三菱化学イノベーションセンター部長
2012 年 独立行政法人科学技術振興機構戦略研究推進部
主任調査員

■ Contents

1. はじめに	94
2. がん研究・治療	125
3. 各論（抗がん薬）	138
4. 新しいがん治療薬	174
5. むすび・謝辞	177
創業技術の系統図	179
医薬品産業技術史資料 所在確認	181
医薬開発年表	182

1 はじめに

がんという病気は、現在の日本人の死亡原因の第1位にあげられており、誰もがなる可能性があり、男性で約60%、女性で約半数が生涯にがんになるといわれている。誰でもがなる可能性のあるがんによる死亡は、がん細胞が異常な増殖を起こすことにより他の正常な組織が破壊され、その結果臓器の機能が正常に維持できなくなり引き起こされる。さらに、一般の細胞には寿命があるが、がん細胞は通常の寿命以上に増殖・生存する能力を獲得しており、また、がんは発生すると新しい血管を自分の周りに誘導・構築し、栄養を血管から吸収して育つだけでなく血管を利用してその周辺組織へ浸潤し、他の離れた臓器へ転移する。これらの性質は正常の細胞には認められない、がん細胞特有の性質である。一方で、近年の予防医学の進展により、がんの発生は完全ではないものの予防できることがわかってきた。禁煙はがんの死亡率を低下させ、適度な運動と食生活はがんにかかる割合を低下させているといわれている。また、がんは遺伝子の異常によって引き起こされることが近年の研究から明らかになってきたが、ヒトからヒトへうつる病気ではないことが知られている。

本技術調査では、開発、上市された抗がん薬の開発の変遷について調査したが、調査にあたって、次のようなことを心掛けた。まず、抗がん薬の数は大変に多いがそれらを網羅的に調査するのではなく、我が国で研究開発された抗がん薬や、薬の開発のきっかけとなった科学的な発見に我が国の研究者が貢献した薬について取り上げることにした。次に、その時代にとって、画期的な薬、つまりその後の抗がん薬の研究開発の潮流となるような薬についても取り上げたいと考えた。さらに、がんの薬による治療を考えた場合に、がんとはどういうものか、がんの治療がどのように行われてきたのかなど治療薬を理解する上で助けとなると思われる科学的背景についても記述しようと心掛けた。

また、薬の開発はわが国だけで行われているわけではなく、世界、特に米国における医薬品の開発は過去から現在に至るまで世界をリードしている。抗がん薬においても新しい概念・タイプの薬は米国から登場してくることが多いことから、我が国の研究・開発の成果だけに限定せずに米国でのがん研究の流れについても調べることにした。

薬の研究・開発は生物学・医学の進歩によるところが大きいですが、抗がん薬の研究・開発について振り返っ

てみると、近年は分子生物学、遺伝子工学の発展に負うところが大きい。特に、がんを理解するにあたって、これらが果たした役割は大変に大きくその技術開発は現在も発展途上にあることから、10年、20年後には、がんに対する理解はいっそう進展するものと期待される。

本調査報告書をまとめるにあたって、専門的な用語が多数使われているが、それらについては理解しやすいように、用語についての説明文または脚注を付けたので、参照していただきたい。

・用語の説明

CHOP 療法：

悪性リンパ腫の代表的な化学療法で、3種類の抗がん剤（Cyclophosphamide: シクロホスファミド、Hydroxydaunorubicin: ドキソルビシンの別名、Oncovin: ビンクリスチンの商品名）に副腎皮質ホルモン（Prednisolone: プレドニゾロン）を組み合わせた治療。

TCA サイクル（tricarboxylic acid cycle）：

細胞のなかで生成されたクエン酸が酵素の働きによって二酸化炭素と水に分解され、その過程で細胞の活動に必要なエネルギーを発生させる過程・サイクルのこと^(注1)。

RAS（rat sarcoma）：

RAS タンパク質は分子量が21KDaの低分子グアニン三リン酸結合蛋白質で、KRAS、NRAS、HRASの3種類のアイソフォームが知られている。KRASはカーステン・ラット肉腫（Kirsten rat sarcoma）ウイルスがん遺伝子の proto-oncogene（原がん遺伝子^(注2)）で GTPase（加水分解活性）を持ち、EGFR などの上流からの刺激により RAS 分子に GTP が結合すると活性型になり、自身の GTPase により不活性型になる。RAS 遺伝子に変異が入ると恒常的な活性型になり、下流の分子にシグナルを送り続けるため、がん細胞の増殖に関与している^(注3)。

RNA 干渉（RNA interference）：

2本鎖 RNA が、いくつかのタンパク質と複合体を

(注1) コトバンク <https://kotobank.jp/word/TCA%20%E5%9B%9E%E8%B7%AF-420001> (2018.09.27 検索) より

(注2) 「がん原遺伝子」と訳される場合もある

(注3) 日本臨床腫瘍学会「大腸がん患者における RAS 遺伝子変異の測定に関するガイドンス」第2版 2014年4月より

作り、相同な塩基配列をもつメッセンジャーRNAと特異的に対合し、切断することによって遺伝子の発現を抑える現象^(注4)。

ROS1 融合遺伝子：

ROS1 (proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase) 遺伝子とエフアイジー (Fused in glioblastoma : FIG) 遺伝子が融合してできた遺伝子で、神経膠芽腫細胞株で発見された。この FIG-ROS1 遺伝子融合により ROS1 キナーゼが常時活性化され、悪性細胞へ形質転換される。非小細胞肺がんの患者の 1~2% に認められる^(注5)。

TP53 (TUMOR PROTEIN p53)：

TP53 遺伝子のがん抑制遺伝子でその遺伝子産物が p53。p53 の別名^(注6)。

遺伝子：

親から子へ、細胞から細胞へと伝えられる性質を決定する因子。遺伝子の本体は DNA (一部のウイルスでは RNA) で、特定の形質 (性質) を発現したり、調節したりする情報が伝えられる。ゲノムの一部で、タンパク質の設計図、塩基配列にコードされる遺伝情報のこと^(注7)。

遺伝子多型：

ある生物個体が持つ遺伝子の構成の異なる個体が存在すること、またはその異なる遺伝子・DNA 配列のこと^(注8)。

エピジェネティクス (epigenetics)：

DNA の塩基配列に変化を起こさない、可逆的な遺伝子発現変化で、遺伝性変化のことであり、がん抑制遺伝子などではその発現を制御する領域の過剰なメチル化によって不活性化されることが明らかになってきている^(注9)。

化学療法：

ホルモン療法や分子標的治療薬以外の従来からの抗がん薬を用いてがん細胞を殺傷する治療で、がん細胞だけでなく、正常な細胞にも影響が及びやすく、副作用が大きい傾向がある。

キナーゼ (kinase)：

リン酸基をターゲット分子 (基質) に転移する (リン酸化する) 酵素で、低分子化合物を基質とするものとタンパク質を基質にするものが存在する。後者はプロテインキナーゼと呼ばれ、細胞内のタンパク質をリン酸化することによりその酵素活性、細胞内での局在、他のタンパク質との会合状態を変化させ、リン酸化されたタンパク質は細胞内における様々なシグナル伝達や代謝の調節因子として機能する^(注10)。

キメラ (chimera) 抗体：

マウス抗体の定常領域の遺伝子をヒト抗体遺伝子に組み換え作製された抗体^(注11)。

形質転換：

正常な細胞ががん化することをいう。分子生物学では細胞の外部から DNA を細胞内に導入して遺伝的性質を変えることをさす^(注12)。

ゲノム (genome)：

ある生物のもつ全ての核酸上の遺伝情報で、その種が正常に生きていくのに必要なひとそろいの染色体の一組のこと^(注13)。

ケミカルゲノミクス (Chemicalgenomics)：

ある化合物が興味のある表現型や薬効を示す場合、その化合物の標的タンパク質を取得し、遺伝子を明らかにする方法 (フォワードケミカルジェネティクス) や、あるいは、逆に、興味あるタンパク質に注目して、そのタンパク質に結合する化合物を取得し、その化合物の及ぼす表現型、薬効を観察する方法 (リバースケミカルジェネティクス) により、すべての遺伝子、タンパク質の情報をもとに化合物とタンパク質の相互作用を網羅的に解析すること^(注14)。ケモゲノミクス (Chemogenomics) ともいう。

5 年生存率：

がんと診断されてから 5 年後に生存している割合のことで、治療の効果を判定する最も重要かつ客観的な

(注4) 東京大学大学院理学系研究科・理学部 <https://www.s.u-tokyo.ac.jp/ja/story/newsletter/keywords/04/03.html> より

(注5) 日本肺癌学会「肺癌患者における ROS1 融合遺伝子検査の手引き」(第 1.0 版 2017 年 4 月 6 日) より

(注6) 老化ゲノム 300 http://www.tmig.or.jp/J_TMIG/genome300/TP53.html (2018.10.07 検索) より

(注7) 国立遺伝学研究所 <https://www.ddbj.nig.ac.jp/column/genegenome.html> (2018.10.15 検索) より

(注8) ウィキペディア 多型 <https://ja.wikipedia.org/wiki/多型> (2018.10.24 検索) より

(注9) ロビンス 基礎病理学原書 8 版 豊國伸哉、高橋雅英監訳、第 6 章、p247、丸善出版、2011 (平成 23)

(注10) ウィキペディア キナーゼ <https://ja.wikipedia.org/wiki/キナーゼ> プロテインキナーゼ <https://ja.wikipedia.org/wiki/プロテインキナーゼ> (2018.10.20 検索) より

(注11) 岡山医学会雑誌 第 121 巻 August 2009, pp119-122 より

(注12) ウィキペディア 形質転換 <https://ja.wikipedia.org/wiki/%E5%BD%A2%E8%B3%AA%E8%BB%A2%E6%8F%9B> (2018.11.23 検索)

(注13) 国立遺伝学研究所 <https://www.ddbj.nig.ac.jp/column/genegenome.html> (2018.10.15 検索)、ウィキペディア ゲノム <https://ja.wikipedia.org/wiki/%E3%82%B2%E3%83%8E%E3%83%A0> (2018.10.15 検索) より

(注14) 蛋白質 核酸 酵素 50, 1031 (2005) より

指標として用いられる^(注15)。

サイトカイン (cytokine) :

主に免疫系細胞から分泌されるタンパク質で、標的細胞表面に存在する特異的受容体を介して極めて微量で生理作用を示し、細胞間の情報伝達を担う^(注16)。

細胞接着分子 :

細胞の表面にあり、細胞どうしあるいは細胞が細胞外のコラーゲンなどの物質と接着する際にかかわる分子で、細胞増殖や分化因子に対する応答も直接調節する働きがある^(注17)。

主要組織適合抗原複合体 (major histocompatibility complex : MHC) :

免疫反応に必要な多くのタンパクの遺伝子情報を含む大きな遺伝子領域で MHC 抗原と呼ばれる。MHC 分子は抗原提示を行うことで細菌やウイルスなどの感染病原体の排除や、がん細胞の拒絶、臓器移植の際の拒絶反応などに関与している^(注18)。

全生存期間 (overall survival : OS) :

原因によらず亡くなるまでの期間

奏効率 :

抗がん薬の効果の判定は、CT 検査などでがんの大きさを測定し、小さくなったかどうかで判定する。もとの大きさの 30% 以下となった場合を PR (partial response)、それ以上に効いて検査をしてもがんが検出できなくなった場合を CR (complete response) と言う。さらに、病変の 30% 未満の縮小から 20% 未満の増大を SD (stable disease)、20% 以上の増大を PD (progressive disease) と呼ぶ。そして、PR が起きる確率と CR が起きる確率をあわせて奏効率と呼び、これが抗がん薬の効果の指標となる^(注19)。

相対生存率 :

がん以外の死因で死亡する可能性に強く影響しうる要因 (合併症など) が異なる人口集団で生存率を比較する場合には、その影響を補正する必要がある。がん

以外の死亡リスクが異なる集団において、がん患者の予後を比較するために、がん患者について計測した生存率 (実測生存率) を、対象者と同じ性・年齢分布をもつ日本人の期待生存確率で割ったものを相対生存率という^(注20)。

年齢調整死亡率 :

年齢構成の異なる地域間で死亡状況の比較ができるように年齢構成を調整しそろえた死亡率^(注21)。

ヒト化抗体 :

抗体の CDR (相補性決定領域) 以外の部分をヒト抗体遺伝子に組み換え作製された抗体^(注22)。

ヒト抗体 :

完全にヒト由来のタンパク質で構成された抗体^(注23)。

標準治療 :

世界中の専門医たちによるいくつかの臨床研究の結果を整理、分析し、そのうえで学会や専門医のチームが判定した「現時点で最も有効であり、安全性が確認された最善の治療」^(注24)。

無増悪生存期間 (progression-free survival:PFS) :

がんが進行せず安定した状態である期間のこと。

臨床研究 :

ヒトを対象に行うすべての研究。

プロドラッグ (prodrug) :

体内あるいは目標部位に到達してから薬理活性をもつ化合物に変換され、薬理効果を発揮 (活性化) するように化学的に修飾された薬で、消化管吸収性、組織移行性、組織選択性、化学的安定性などの向上を期待している^(注25)。

免疫グロブリン (immunoglobulin) :

リンパ球の一種の B 細胞が生産する糖タンパク質で、抗体とも呼ばれる。

薬物療法 :

がん細胞の持つ特徴を調べそれを標的にした分子標

(注15) ウィキペディア 5年生存率 <https://ja.wikipedia.org/wiki/5%E5%B9%B4%E7%94%9F%E5%AD%98%E7%8E%87> (2018.10.24 検索) より

(注16) 公益財団法人 日本ビフィズス菌センター/ 調内細菌学会 用語集 <https://bifidus-fund.jp/keyword/kw048.shtml> (2018.10.20 検索) より

(注17) コトバンク <https://kotobank.jp/word/%E7%B4%B0%E8%83%9E%E6%8E%A5%E7%9D%80%E5%88%86%E5%AD%90-1738002> (2018.09.27 検索) より

(注18) ウィキペディア 主要組織適合遺伝子複合体 <https://ja.wikipedia.org/wiki/主要組織適合遺伝子複合体> (2018.10.24 検索) より

(注19) 名古屋大学医学部附属病院 消化器外科2 <https://www.med.nagoya-u.ac.jp/surgery2/clinical/digestive/anti-judgment/> (2018.10.15 検索) より

(注20) 全がん協生存率 生存率 Q&A <http://www.zengankyo.ncc.go.jp/etc/seizonritsu/seizonritsu2009.html> (2018.10.26 検索) より

(注21) 厚生労働省 統計情報・白書 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/other/05sibou/index.html> (2018.10.24 検索) より

(注22) 岡山医学会雑誌 第121巻 August 2009, pp119-122 より

(注23) 岡山医学会雑誌 第121巻 August 2009, pp119-122 より

(注24) 田村研治:「最先端治療 肺がん」第2章「乳がんに対する最新・近未来の治療法」、p77、国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院乳腺外科、乳腺・腫瘍内科、他 編著 株式会社法研 (2016) より

(注25) 公益社団法人日本薬学会 <https://www.pharm.or.jp/dictionary/wiki.cgi?%E3%83%97%E3%83%AD%E3%83%89%E3%83%A9%E3%83%83%E3%82%B0> (2018.10.12 検索) より

的薬による治療と化学療法を含めて薬物療法と呼ぶ。
予後：

手術や病気、創傷の回復の見込みを意味し、ある病
気や状態がそのまま進むと、将来どのようなになるか、
生存か死亡かを予測すること^(注26)。

罹患率：

一定期間内に新たに発生した患者の、単位人口に対
する割合。観察集団内の各個人が単位観察期間内に病
気にかかる危険の大きさ（リスク）を示す指標^(注27)。

(注26) 公益財団法人日本薬学会 薬学用語解説 <https://www.pharm.or.jp/dictionary/wiki.cgi?%e6%9c%89%e7%97%85%e7%8e%87> (2018.10.24 検索) より

(注27) 公益財団法人日本薬学会 薬学用語解説 <https://www.pharm.or.jp/dictionary/wiki.cgi?%e6%9c%89%e7%97%85%e7%8e%87> (2018.10.24 検索) より

1.1 がんの統計

我が国のがん患者数は、2017 年度には男性約 58 万
人、女性 44 万人、死亡数は男性 22 万人、女性 16 万
人になると予想されている⁽¹⁾。がんの発生頻度は年齢

とともに増加し、55 歳から 75 歳の間に多くのがんに
よる死亡が発生するが、年齢とともにがん発生頻度が
上昇するのは、その間に体細胞変異が蓄積されるた
めである。また、加齢により免疫機能が低下すること
とも関係がある。我が国では 1981 年以降、がんが成
人の死亡原因の第 1 位を占めており、成人のがんによ
る死亡は 3 人に 1 人を占める⁽¹⁾。また、2013 年のが
んの罹患率は、男性が 805.6、女性が 556.3 で罹患率
が高い部位は男性で胃、肺、大腸、前立腺、肝臓の
順、女性で乳房、大腸、胃、肺、子宮の順である⁽¹⁾。
2016 年のがんの死亡率は、人口 10 万人当たり男性が
約 361、女性が約 239 となっている。部位別にみると、
男性は肺、胃、大腸、肝臓、膵臓の順で、女性は大腸、
肺、膵臓、胃、乳房の順になっている⁽¹⁾。年齢調整
死亡率の推移をみたのが図 1.1-1（全部位）と図 1.1-2
（部位別）である⁽¹⁾。

我が国では「対がん 10 か年総合戦略」をはじめと
して 10 年ごとにがんに対する施策が実施されてきて、
図 1.1-1 を見ると、人口 10 万人あたりのがんによる死
亡率（全部位）は、女性では継続的に減少し、男性も
1995 年以降減少している。代表的ながんの部位別の
死亡率をみると（図 1.1-2）、胃がんでは大きく減少し
ているが、肺がん、大腸がん、乳がんではその改善は
決して大きくはない。現代の診断技術では以前よりも

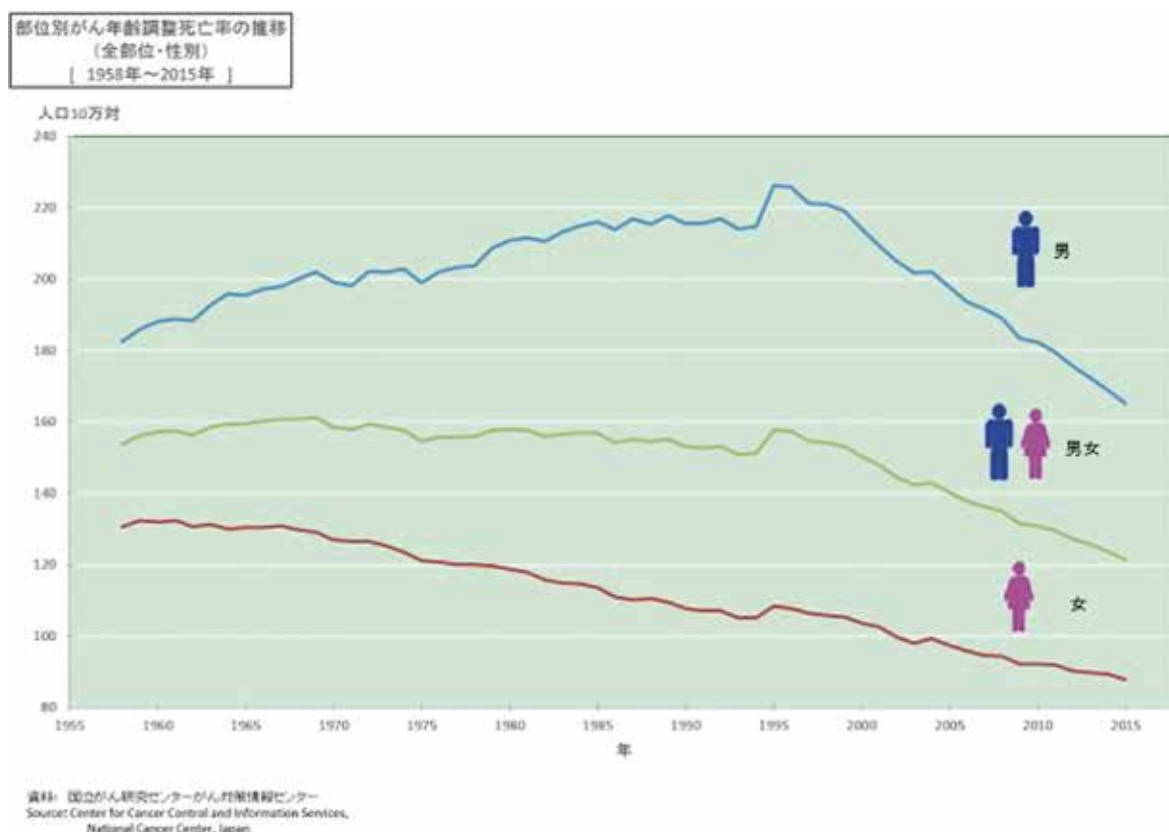


図 1.1-1 年齢調整死亡率 年次推移（緑：全部位、青：男性、赤：女性）⁽¹⁾

早期にがんを発見することが可能になり、その結果、最初にがんと診断を受けてから長期間生存することが可能になっていると思われる。しかし、より進行したがんの場合の5年相対生存率は、例えば肺がんステージ(注28)Ⅳの場合3.1%(1997-1999年)が4.5%(2007-2009年)へ、結腸がんステージⅣの場合17.0%(1997-1999年)が18.8%(2007-2009年)へ、直腸が

んの場合15.8%(1997-1999年)が22.4%(2007-2009年)に増えているだけで⁽²⁾、一度がんが浸潤、転移を開始すると種々の治療法が十分な成績を残せないであることを示している。どのがんでも、予後は早期に発見するか否かによって左右される。地域がん登録における5年相対生存率(2006～2008年診断例)をみると、がん全体では62.1%であり、生存率が高い部位は、乳房(女性)、子宮、前立腺、甲状腺で、低い部位は、食道、肝臓、肺、膵臓、などである⁽¹⁾。ステー

(注28) 病期のこと

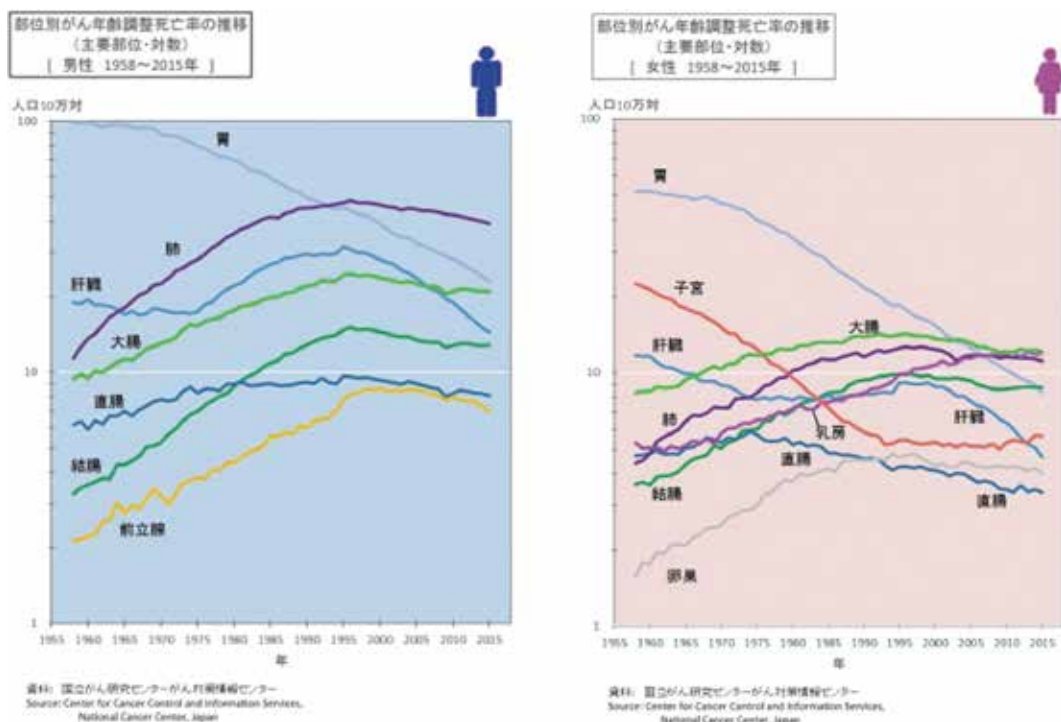


図 1.1-2 年齢調整死亡率 年次推移(部位別)⁽¹⁾

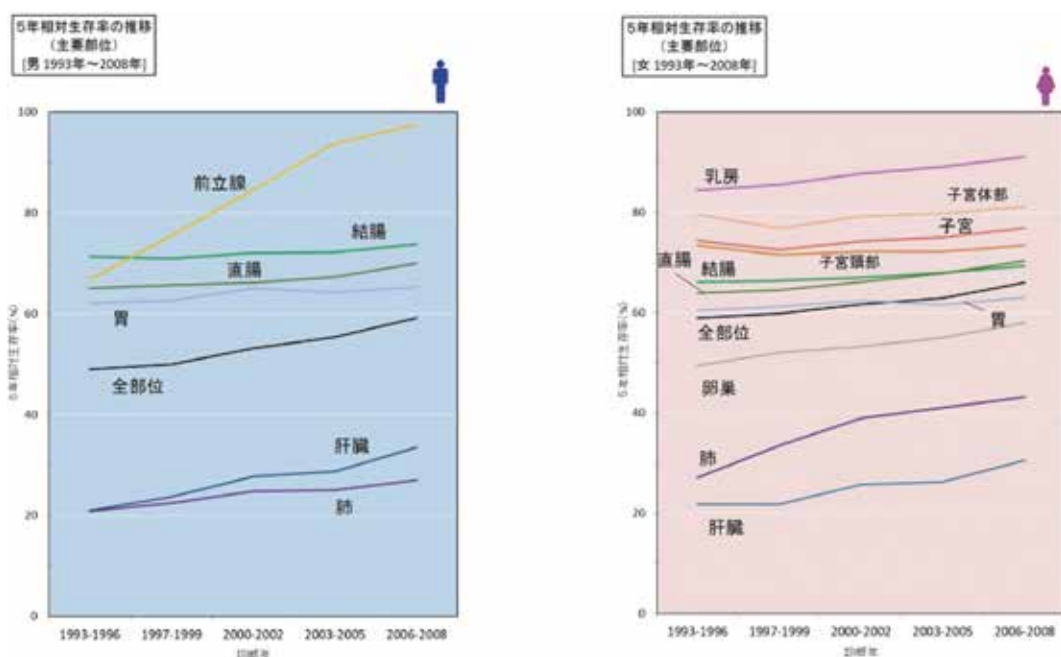


図 1.1-3 5年相対生存率の推移⁽¹⁾

ジIでは胃がん、大腸がん、乳がん、前立せんがんなどはほぼ100%に近い生存率を示している。

がんは臓器、組織、細胞別に、例えば非小細胞がん、肝細胞がん、さらに、がんの大きさ、進行度によって分類され、それぞれに最適な療法が選択され治療が行われる。しかしその治療成績は個人ごとに異なることが多く、すべてのがんに対して有効で、副作用の少ない治療方法は現在でも存在しない。

参考・引用文献

- (1) 出展：国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」
- (2) 全がん協生存率 <http://www.zengankyo.ncc.go.jp/etc/seizonritsu/seizonritsu2009.html> (2018.10.11 検索)

1.2 がんについて

この項ではがんとはなにか、がんはどのようにして発生してくるのか、また、その多様性についてまとめた。

(1) がんとは

1) 新生物

一般に「がん」というと「悪性腫瘍」のことをさす。腫瘍は自律的な増殖能を有する細胞が塊を形成したもので、正常の既存の組織とは異なり、新生物(Neoplasm)と理解される。新生物は「正常組織より増殖速度が速く、そのような変異をもたらした何らかの刺激が消失したのちも増殖を持続する組織の異常な塊」と言われ、時に、腫瘍細胞は「形質転換した(transformed)」と表現される。悪性腫瘍はラテン語のカニに由来するがん(Cancer)と総称される^{(1), (2)}。

2) 良性腫瘍と悪性腫瘍

腫瘍(新生物)は組織が正常な増殖抑制機構から逸脱して増殖したもので、その起源となる細胞に構造的に類似している。また、腫瘍はその腫瘍が発生した部位によって上皮性腫瘍と非上皮性腫瘍に分けられるが、腫瘍の性質からそれぞれ、良性腫瘍と悪性腫瘍(図1.2-1)に分けられる。局所にとどまる腫瘍は良性と考えられ、遠隔部位にひろがる腫瘍は悪性、すなわち「がん(悪性腫瘍)」と呼ばれる。悪性腫瘍は宿主を死亡させるが良性腫瘍では宿主と共存することが多く、良性、悪性、とは腫瘍が宿主を死に至らしめるか

否かで区別され、多くの良性、悪性腫瘍は細胞や組織の形態、例えば細胞の異型性や分化度によって識別される^{(1), (2)}。

3) がんの分類

がん(悪性腫瘍)は発生臓器や、組織によって分類され、造血管から発生するがん、例えば白血病や悪性リンパ腫と上皮細胞から発生する癌腫、例えば、肺がん、乳がん、胃がん、大腸がん、子宮がんなどと骨や筋肉に発生する肉腫、例えば骨肉腫、に分けられる。腫瘍の名前はそれが由来した細胞や組織にもとづいて命名され、良性腫瘍ではもとの細胞、組織名に「腫(oma)」をつけ、例えば、軟骨由来の良性腫瘍は軟骨腫(chondroma)、腺組織由来の良性腫瘍は腺腫(adenoma)などと呼ばれる。一方で、上皮細胞から発生するがん(悪性腫瘍)は「癌腫(carcinoma)」で、例えば、胃の腺癌はadenocarcinoma、骨や筋肉から発生するがん(悪性腫瘍)は「肉腫(sarcoma)」で、例えば、骨肉腫はchondrosarcomaと呼ばれる。ただし例外もあり、肝細胞癌(hepatoma)、悪性黒色腫(malignant melanoma)、リンパ腫(lymphoma)などは「oma」であるが悪性腫瘍(がん)である^{(1), (2)}。

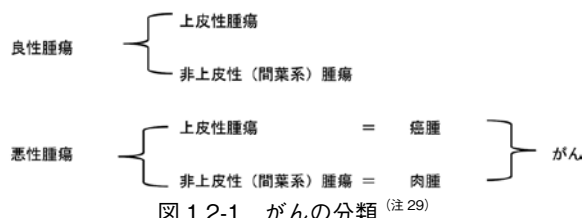


図1.2-1 がんの分類 (注29)

4) がんの増殖

体内のがんは約1cm³(約1g)にならないと発見されず、その時の細胞数はおよそ10⁹個である。それが1年後には大体こぶし大の大きさにまで成長する。そのため、がんは制御不能な細胞増殖をおこし、正常細胞より早く増殖するために腫瘤を形成すると考えられていた。しかし、がんの増殖は、制御不能な増殖だけではなく、細胞死の抑制などにより、細胞の増殖と細胞死のバランスが乱れたことにより、結果的に一定時間内に死ぬ細胞より産生される細胞が多いことで生じる。一方で、がん細胞は自律的に増殖を続け、止まることがない。正常な細胞はお互いが接すると細胞の増殖を停止するが(接触阻害とよばれる)、がん細胞は増殖を停止することなく増え続ける。細胞の接触阻害には細

(注29) 著者作成

胞の接着、運動、増殖がかかわっており、がん細胞ではこれらの過程が正常細胞とは異なり、増殖にかかわる分子に変異が存在する場合がある。正常な細胞ではシグナル分子である細胞増殖因子、例えば、上皮成長因子 (Epidermal Growth Factor : EGF) の刺激を受けた時にだけ、EGF の受容体 (リセプター : receptor) が活性化され、それを介して増殖のシグナルがタンパク質のリン酸化を経て細胞内に伝達され核へ伝わり、様々な遺伝子の発現を亢進させ細胞核の分裂などの反応を引き起こすが (図 1.2-2)、がん細胞では受容体に変異が起きている場合、細胞内へ増殖のシグナルが常時伝達されることで異常な増殖が引き起こされる^{(1), (2)}。

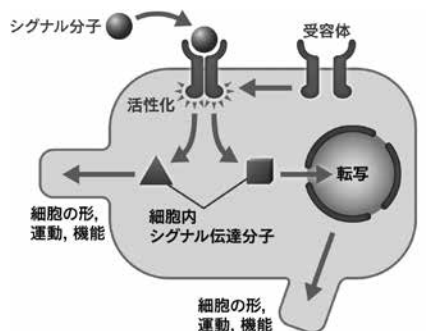


図 1.2-2 シグナル伝達の基本的なしくみ (注 30)

5) 浸潤と転移

浸潤と転移はがん特有の性質で、周囲にしみ出るように広がる (浸潤) とともに、体のあちこちに飛び火 (転移) し、次から次へと新しいがん組織を作る。ほとんどのがん (上皮由来) は発生してからしばらくの間は上皮の中にとどまっているが、がん細胞表面へ細胞接着分子を発現するようになると、上皮の外 (基底膜の外) へ浸潤できるようになり、がん細胞の接着分子が細胞外に存在するコラーゲンなどの細胞外マトリクスと結合を始める。次に、がん細胞自身が産生するタンパク質分解酵素 (コラゲナーゼなど) により細胞外マトリクスを分解・破壊し、がん細胞は上皮内から基底膜を越えて上皮外へ移動を開始する。上皮外へ移動したがん細胞は血管やリンパ管に同じような機構で移動をはじめ、その中へ移行する。ここまでの過程を浸潤といい、その後血管内、リンパ管内に移行したがん細胞は、血流、リンパ液のながれに乗って遠隔部位へと転移する⁽³⁾ (図 1.2-3)。細胞接着分子としてインテグリン、免疫グロブリンスーパーファミリー (例えば intercellular adhesion molecule-1:ICAM-1) など

が知られている。循環血やリンパ液中でほとんどのがん細胞は死滅するが、ごくわずかに残ったがん細胞が、遠隔部位の毛細血管や細静脈に接着し、浸潤と同様な機構で血管外へ脱出する^{(1), (2)}。

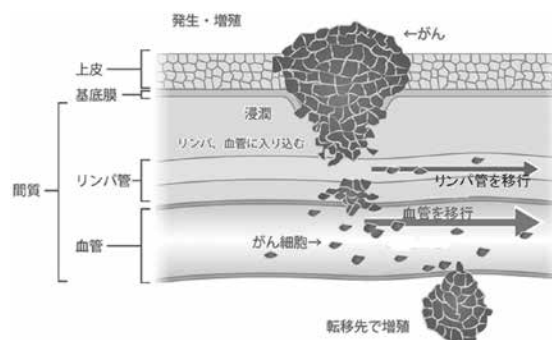


図 1.2-3 浸潤と転移 (注 31)

6) 血管新生

がんの転移後に腫瘍を形成するためにはその部位で増殖するための血液の供給が必要である。そのために、がん細胞は転移先で周りの正常組織から新たな血管形成を促進する (図 1.2-4)。血管が新生されるには、様々な増殖因子が関与しているが、血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) と線維芽細胞増殖因子 (fibroblast growth factor : FGF) が重要と考えられている。VEGF は正常な血管内皮細胞の表面に存在する受容体に結合し、新しい血管の増殖シグナルを血管内皮細胞の中へ伝達し、最終的に血管を形成する細胞の増殖をひきおこす。栄養をがん細胞に供給し老廃物を取り除く血管が存在しないと、がんはせいぜい 2mm 程度にしか増殖できない。血管新生を阻害する薬は血管新生阻害薬と呼ばれ、これらの薬はがんが必要とする栄養分や酸素の供給を抑制することによりがんを飢餓状態に導き増殖を抑制する⁽⁴⁾。

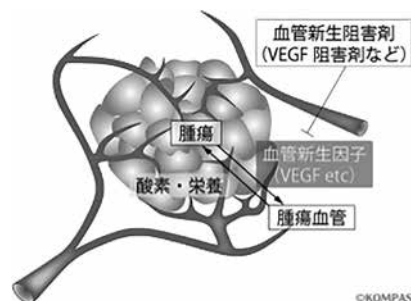


図 1.2-4 血管新生 (注 32)

(注 30) 出典 : 「東京大学生命科学教育用画像集」, 「東京大学生命科学高度化部門」, 「LS-EDI UT」, 「CSLS UT」, 「LS.KOMEX UT」等 URL : <http://csls-db.c.u-tokyo.ac.jp/> (2018.09.27 検索)

(注 31) 公益財団法人 日本医療機能評価機構 <https://minds.jcqh.or.jp/n/pub/3/pub0065/G0000624/0009> (2019.01.13 検索) を元に著者作成

(注 32) 慶応義塾大学病院から許可を得て転載 http://kom-pas.hosp.keio.ac.jp/contents/medical_info/science/201301.html (2018.09.28 検索) より

7) がん代謝

がん細胞の代謝の特徴は、栄養の乏しい環境から栄養素を回収し生存と増殖のために利用する点にある。がん細胞は一般的に低酸素の状態に置かれ、様々なシグナル伝達系や遺伝子が活性化され⁽⁵⁾、増殖も盛んになっている⁽⁶⁾など、細胞内、細胞外の代謝物は遺伝子発現、細胞分化、に影響を与えることが明らかになっている。これらの代謝の変化は糖やアミノ酸の取込みを変化させ、がん細胞は自らの増殖、維持のために解糖系や tricarboxylic acid cycle (TCA) サイクルの中間体を利用するようになる。

参考・引用文献

- (1) ルービン編集 河原栄 中谷行雄 監訳：「基礎病理学第5版」第5章新生物（腫瘍） p85-111 西村書店 2015（平成 27）
- (2) ロビンス編集 豊國伸哉 高橋雅英 監訳：「基礎病理学原書8版」第6章腫瘍 p205-265 丸善出版 2011（平成 23）
- (3) Plaks V et al. : “Circulating Tumor Cells” Science **341**, 1186-1188 (2013)
- (4) NCI (National Cancer Institute) <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/angiogenesis-inhibitors-fact-sheet> (2018.9.27 検索)
- (5) Kunz M, Ibrahim SM : “Molecular responses to hypoxia in tumor cells” Mol Cancer **2**, 23 (2003)
- (6) Harris AL : “Hypoxia-a key regulatory factor in tumour growth” Nature Rev Cancer **2**, 38-47 (2002)

(2) がんの発生

職業がんを誘発する煙突掃除夫の煤という環境因子が英国のパーシバル・ポット (Percivall Pott) によって発見されて以来⁽¹⁾、がん発生の病因について、種々の検討がなされてきた。1920 年以降、人種とがんの罹患率についての調査が実施され、当初は人種によってがんの罹患率が異なると考えられていたが、地理的、環境的要因に関する研究および遺伝性のがんの研究などから、がんの罹患率の相違は同じ民族でも住んでいる場所や環境と人々の習慣に密接に結びついていることが明らかになってきた。米国では乳がんによる死亡率は日本の数倍高く、逆に胃がんの死亡率は日本のほうが高い。一方、肝細胞がんは米国では少ないが、アフリカ、東アジアでは逆に多くみられる。環境中には多くの発がん物質が存在し、放射線、タバコ、

アルコールなどが挙げられるが、特に喫煙はがん発生の大きな要因であり、喫煙者だけでなくその煙を吸う周りの者への影響も大きい⁽²⁾。紫外線などは普遍的な要因であるが、都会で多く用いられたアスベストは中皮腫の原因物質であり、特定の職業によってがんの発生がみられる場合もある⁽²⁾。これら以外にも、子宮頸がんは個人的な習慣により発生することが知られており、遺伝性のがんでは DNA の修復機構に障害がみられる場合や、がん抑制遺伝子（後述）の変異と関係のある場合などが知られている。また、がんの発生率や種類と年齢との間には相関が認められ、加齢とともに体細胞の遺伝子変異が増加し、免疫能が低下することが関与していると考えられている⁽²⁾。

近年、がんの分子レベルでの病因についての理解は飛躍的に進み、散発的ながんの発生は体細胞に変異を誘発する環境因子が主な原因と考えられるようになってきた。また、多くのがんの発生には、環境因子だけでなく遺伝的な要因が関与していることが示されており、ホルモンが大きな影響を与えていることも明らかである⁽²⁾。制御不能ながんの増殖は、細胞の増殖や細胞死を制御・コントロールする遺伝子や、ゲノムの正常な維持にかかわる遺伝子の変異が原因であるということが明らかになってきており、これらの変異は、化学発癌物質、放射線、さらには細胞の代謝の過程で生じる活性酸素などによって引き起こされる。そして変異が細胞の増殖をつかさどる遺伝子やゲノムの安定化にかかわる遺伝子に起きると、それらの細胞のうち増殖に有利な変異を受けた細胞は周りの細胞よりも増殖の速度が増加し、塊を形成する。隣接する細胞ではそれぞれ異なる変異を受けることから、大きく見るとヘテロな細胞集団を形成することになる。この過程には、自律的な細胞分裂シグナルの形成、細胞増殖を感じてそれを抑制する制御機構の破綻、アポトーシス（後述）感受性の低下、分化の停止、持続的な血管の新生、周囲への浸潤と遠隔地への転移、などが含まれ、これらは何年もかかっておこるといわれている^{(2), (3)}。

1) 細胞周期

ある細胞が複製されて2個の細胞に分裂するまでの過程を細胞周期と呼び、細胞周期は、休止期（G0期）、DNA合成前期（G1期）、DNA合成期（S期）、細胞分裂準備期（G2期）、細胞分裂期（M期）から構成される（図1.2-5）。細胞周期が進行するには、サイクリン、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）などのタンパク質が働く必要があり、がんではS期、G2期、M期の細胞が多く存在する。たとえば、サイク

リンD遺伝子の過剰発現は乳がん、食道がん、肝がん、リンパ腫などで認められ、CDK4遺伝子の増幅は悪性黒色腫で高頻度に認められる。サイクリンはCDKを活性化するが、一方でCDKの阻害因子であるサイクリン依存性キナーゼ阻害因子(cyclin dependent kinase inhibitor: CDKI)はCDKの活性を抑制することで細胞周期を制御している。このCDKIに抑制がかかると細胞周期が促進される⁽⁴⁾。正常細胞ではこの細胞周期は厳密にコントロールされているが、がん細胞では細胞増殖期にある細胞が細胞死(アポトーシス)に至る細胞より多く認められ、その結果細胞数が増加する⁽²⁾。

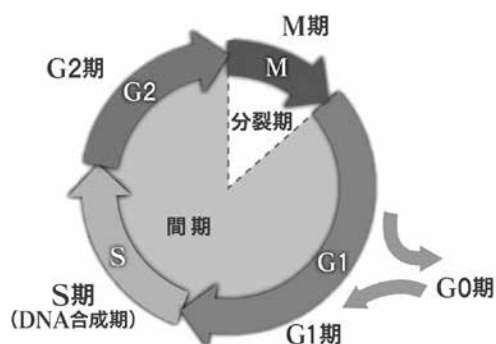


図 1.2-5 細胞周期 (注 33)

2) がん遺伝子

がん遺伝子(ongogene)は、正常な細胞に存在し、増殖、分化を制御する原がん遺伝子(proto-oncogene)の変異型で、細胞増殖を推進するタンパク質である細胞増殖因子、その受容体、細胞の増殖シグナル伝達経路にかかわるシグナル伝達因子(例えば、非受容体型チロシンキナーゼ、低分子量Gタンパク質)、核内転写因子、などをコードしている。原がん遺伝子に何らかの点突然変異、欠失、染色体転座と融合などが生じると、正常な制御機構が働かなくなり、それらがコードするタンパク質は活性化され、絶えず(constitutive)産生されることになる。原がん遺伝子の突然変異による活性化は体細胞で認められる⁽²⁾。

・フィラデルフィア染色体

染色体(図 1.2-6)の転座^(注 34)はヒトの白血病などの発症原因として知られ、フィラデルフィア染色体(図 1.2-7)は、慢性骨髄性白血病(1.3(8)項)患者

で多く認められる。9番染色体と22番染色体の長腕の終末部分が切れて、9番染色体に存在するABL原がん遺伝子が22番染色体のbcr領域に結合し、BCR/ABL融合遺伝子を持つフィラデルフィア染色体が生ずる。BCR/ABL遺伝子によって作られるBCR/ABLタンパク質はチロシンキナーゼ活性をもち、白血病細胞の細胞分裂やアポトーシス(細胞死)を抑制し、細胞の増殖を促進する⁽⁵⁾。

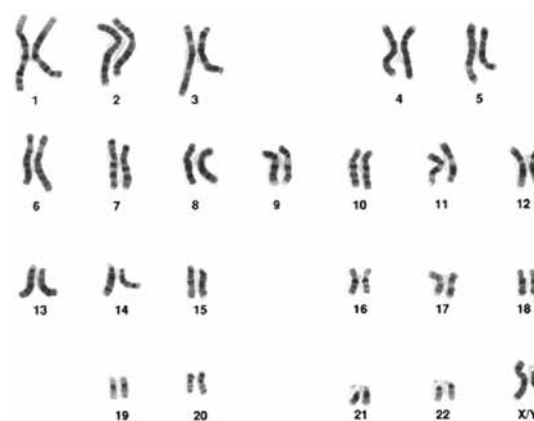


図 1.2-6 ヒト染色体 (注 35)

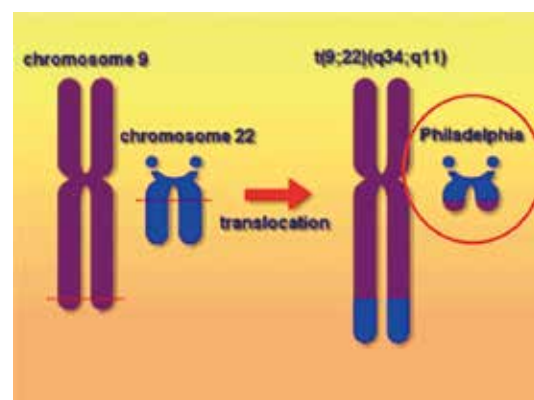


図 1.2-7 フィラデルフィア染色体 (注 36)

・増殖因子

増殖因子が細胞表面の受容体に結合すると、細胞の内部へ増殖のシグナルが入る。原がん遺伝子であるc-sisのタンパク質産物である線維芽細胞増殖因子(platelet derived growth factor: PDGF)は線維芽細胞、平滑筋細胞、グリア細胞などの強力な増殖因子で、ヒトの肉腫や、悪性神経膠細胞腫(glioblastoma)はPDGF様タンパク質を産生し、形質転換能を獲得する⁽³⁾。

(注 33) 出典:「東京大学生命科学教育用画像集」,「東京大学生命科学高度化部門」,「LS-EDI UT」,「CSLS UT」,「LS.KOMEX UT」等 URL: <http://csls-db.c.u-tokyo.ac.jp/> (2018.09.28 検索) を元に著者作成

(注 34) ある染色体の一部が他の染色体に移動結合すること

(注 35) ウィキペディア <https://ja.wikipedia.org/wiki/%E6%9F%93%E8%89%B2%E4%BD%93> (2019.01.04 検索)

(注 36) 中国労災病院中央検査部・血液検査 <http://www.chugokuh.johas.go.jp/kensa/blood/gene2k/cml.html> (2018.9.27 検索) を元に著者作成

・増殖因子受容体

増殖因子が細胞表面の受容体に結合すると受容体の細胞内ドメインに存在するチロシンキナーゼが活性化され、その下流に存在するタンパク質のチロシンをリン酸化することにより、増殖のシグナルは細胞の核まで到達し様々な遺伝子の発現を亢進する。正常な細胞ではこの活性化は一過性であり、時間がたつと細胞は定常状態に戻るが、がん細胞では、この受容体の細胞内ドメインや細胞外ドメインの一部の欠失、突然変異、などにより細胞は常に活性化された状態に置かれる⁽³⁾。*erbB2* (*HER2*) 遺伝子のコピー数の増加は主にヒトの固形がんでは認められる。*erbB2* 遺伝子は epidermal growth factor (EGF) 受容体 (図 1.2-8) と類似した構造を示す受容体型チロシンキナーゼタンパク質をコードしており、乳がん、卵巣がんではコピー数の増幅が認められる⁽⁶⁾。

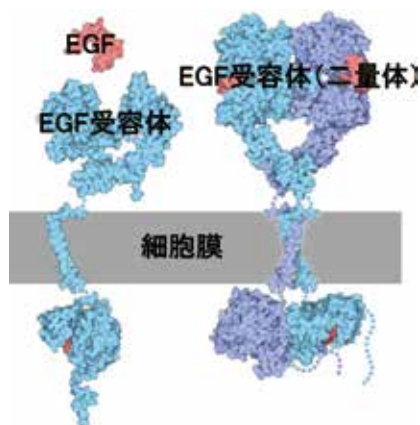


図 1.2-8 EGF と EGF 受容体 (注 37)

・細胞内シグナル伝達タンパク質

増殖因子受容体からのシグナルが受容体から核まで伝達される過程において、低分子量 G タンパク質が重要な役割を果たしている。ヒトがん細胞では、この低分子量 G タンパク質の一種である *RAS* 遺伝子に最も頻度の高い変異が認められる⁽⁷⁾。*RAS* タンパク質は、グアノシン三リン酸 (guanosine triphosphate:GTP) と結合すると、活性化され、細胞内の様々なタンパク質と相互作用をすることにより転写因子を活性化し遺伝子発現を高め、細胞を形質転換へと導く。がん細胞では *RAS* タンパク質に変異が入っており、その結果、常に GTP と結合した状態が保たれ活性化された状態になり、細胞は形質転換される (図 1.2-9)。

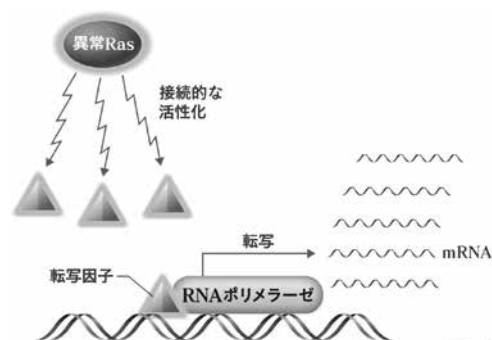


図 1.2-9 *RAS* 遺伝子の異常と遺伝子発現の亢進 (注 38)

3) がん抑制遺伝子

がん遺伝子のようにがんの増殖を正に促進する遺伝子のほかに、がん形成に関与する別の機構として、増殖を負に制御することによりがんの形成を抑制するがん抑制遺伝子に変異が生じる場合がある⁽⁸⁾。がんの増殖のブレーキに変異が起きることによりブレーキが利かなくなり、がんが異常に増殖するのである (図 1.2-10)。このような遺伝子は細胞周期、シグナル伝達分子、遺伝子発現を負に調節するタンパク質をコードしている。代表的ながん抑制遺伝子は、*p53* 遺伝子、*retinoblastoma* (*Rb*) 遺伝子、*adenomatous polyposis coli* (*APC*) 遺伝子などがあげられる⁽³⁾。がんが発生するには、原がん遺伝子が活性化されておき場合と、がん抑制遺伝子が不活性化されておき場合がある。がん抑制遺伝子の不活性化ではがん抑制遺伝子の二つの対立遺伝子の両方が不活性化される必要があり、がん抑制遺伝子の片方の対立遺伝子に変異が入ったとしてもがんの形成を抑制できる。ところが、このような場合にもう一方の正常遺伝子に欠失や突然変異が起きると二つの対立遺伝子が機能しないことになり、がんが発生しやすくなる。

(注 37) © 日本蛋白質構造データバンク (PDBj) licensed under CC 表示 4.0 国際 <https://pdj.org/mom/126> (2019.01.13 検索) を元に著者作成

(注 38) 出典:「東京大学生命科学教育用画像集」,「東京大学生命科学高度化部門」,「LS-EDI UT」,「CSLS UT」,「LSKOMEX UT」等 URL: <http://csls-db.c.u-tokyo.ac.jp/> (2018.09.27 検索)

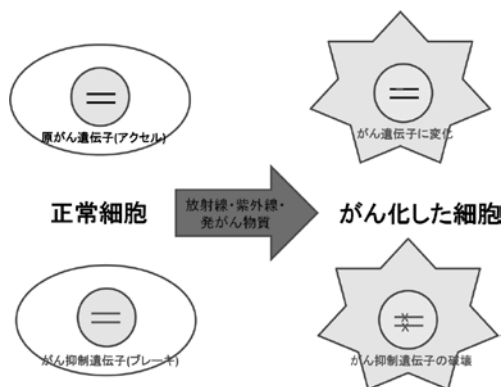


図 1.2-10 がん遺伝子とがん抑制遺伝子の変異による細胞のがん化 (注 39)

・retinoblastoma (Rb：網膜芽細胞腫)

目の構造を図 1.2-11 に示した。網膜は目を写真例えるとフィルムの働きをし、光はレンズである水晶体で屈折し網膜に像を結び、その刺激が視神経を通じて脳に伝わる。網膜芽細胞腫は網膜に発生する腫瘍で幼児に多く、13 番染色体長腕に位置している *Rb* 遺伝子⁽⁹⁾ が原因である。アルフレッド・クヌッドソン (Alfred George Knudson, Jr) は 1971 年に 2 ヒット説を提唱したが⁽¹⁰⁾、それは、以下のように説明されている。網膜芽細胞腫には遺伝性と散発性のものがあり、遺伝性の網膜芽細胞腫はすべて体細胞で *Rb* 遺伝子の片方の対立遺伝子が欠失、変異を起こしており、このような場合にもう一方の正常な対立遺伝子に変異が起きると正常な *Rb* 遺伝子産物が産生されず網膜芽細胞腫が出現する。一方、散発性の網膜芽細胞腫は生後、網膜で 2 つの正常な対立遺伝子がともに変異により不活性化される必要があるために発生頻度は低い。がんの発生にがん抑制遺伝子が関与する場合には、一对の染色体上の両方の対立遺伝子に変異・欠失が生じ、その機能が失われたときのみに細胞増殖抑制因子が働かなくなり、がんが出現する。*Rb* タンパク質は細胞を G1 期から S 期へ移行を制限しているが、その過程が抑制されると細胞は制御を受けずに増殖することになる。また、ある DNA ウイルス (ヒトパピローマウイルス : human papilloma virus) は *Rb* タンパク質と結合して *Rb* タンパク質の機能を抑制することにより細胞増殖を亢進させ、がんを発生させる。

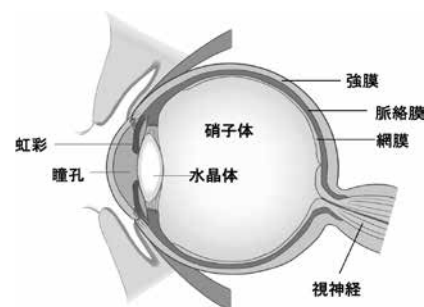


図 1.2-11 目の構造 (注 40)

・*p53* と *APC* がん抑制遺伝子

p53 遺伝子は細胞増殖の停止、アポトーシスなどに関与しており、その機能が抑制されるとがんが出現する⁽¹¹⁾。細胞が DNA 損傷、低酸素などのストレスを受けると *p53* 遺伝子の発現が亢進し、その結果 cyclin dependent kinase (CDK) 阻害因子の合成が高まり、CDK が不活性化され細胞周期が G1/S 期の間で停止し、細胞は DNA の損傷が少ない場合はそれを修復し正常な状態にもどる。それが不可能な場合に細胞はアポトーシスによる細胞死を誘導し、変異を受けた細胞は死滅、除去される (図 1.2-12)。このように *p53* は異常な DNA を保有する細胞の増殖を抑制する。ヒトのがんの 70% に *p53* 遺伝子の両方の対立遺伝子に欠損がみつかり、*p53* 遺伝子の変異はヒトのがんにおいて最も多い遺伝子変異である。*P53* 遺伝子の片方の対立遺伝子に遺伝的に変異を持つ人がまれに存在し、*Rb* 遺伝子と同様にもう片方の遺伝子に変異が入るとがんを生じる (リ・フラウメニ症候群 : Li-Fraumeni syndrome)。これら以外にも、*APC* 遺伝子は大腸腺腫性ポリポーシス (adenomatous polyposis coli: APC) と呼ばれる疾患や散発性の大腸がんの発生に関与するがん抑制遺伝子で、通常 *APC* タンパク質は β カテニン^(注 41) と結合して β カテニンを分解に導く。*APC* 遺伝子に変異が入ると β カテニンは分解されなくなり細胞は増殖へと導かれる⁽³⁾。

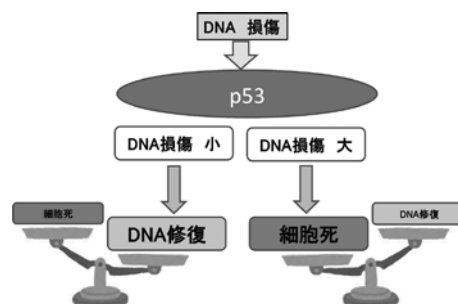


図 1.2-12 *p53* 遺伝子の役割 (注 42)

(注 39) 公益財団法人放射線影響研究所 <https://www.rerf.or.jp/about/organization/chart/radi/oncog/> (2018.09.27 検索) を元に著者作成

(注 40) https://www.kango-roo.com/ki/image_1226/ を元に著者作成

(注 41) 遺伝子の転写制御因子としての機能を持つ

(注 42) かずさ DNA 研究所 https://www.kazusa.or.jp/j/information/pdf/NL57_ans.pdf (2018.09.28 検索) を元に著者作成

4) ドライバー遺伝子

DNA シーケンシング技術の向上により、近年ではがんで変異を生じた遺伝子の配列を一塩基レベルで解析することが可能になってきている。大腸がん、膵がん、乳がんなどでは平均して数十の遺伝子に変異し、その結果変異したタンパク質が生じているといわれている。がんの種類により変異の多いがんと少ないがんが存在し、例えば肺がんや悪性黒色腫（メラノーマ）では 200 近くの変異を持つが、それはこれらのがんがタバコや紫外線といった変異を誘導する物質と関連があるからである。一方で、白血病などでは変異遺伝子の数は少ない。ある遺伝子に変異が起きると直接的であれ間接的であれ、細胞を増殖へ移行させる変異のことをドライバー遺伝子変異と呼び、その遺伝子はドライバー遺伝子と呼ばれる。一方で、細胞を増殖に導かない変異はパッセンジャー変異と呼ばれ、がん化の過程には関与していない。また、ドライバー遺伝子はその一部にパッセンジャー遺伝子変異を持つ場合も知られている。ドライバー遺伝子とはがん遺伝子・がん抑制遺伝子といった、がんの発生・進展において直接的な役割を果たす遺伝子で、ヒトのがんでは約 140 遺伝子存在するといわれている⁽¹²⁾。

5) アポトーシス

アポトーシスは細胞があらかじめ遺伝子で決められたメカニズムによって、自殺的に脱落死する現象、細胞死の一つで、がん細胞の増殖は、がん遺伝子の活性化やがん抑制遺伝子の不活性化だけでなく細胞死を誘導・制御するアポトーシス関連遺伝子の変異によっても引き起こされる。アポトーシスには細胞外からの外因性の経路と DNA 損傷が関与していると考えられる内因性の経路の 2 系統が知られている。外因性の経路では first apoptosis signal receptor (FAS) /CD95 にリガンドである Fas リガンド (FasL) が結合することで誘導され、カスパーゼ^(注43)を介した反応シグナルが細胞内に伝達され最終的に DNA が切断され細胞死へ誘導される。一方、内因性の経路は細胞に対するストレス、放射線、化学物質などにより引き起こされ、その結果、細胞内のミトコンドリア外膜の膜透過性が亢進し、チトクローム C 等のアポトーシス誘導因子が細胞内に放出され、最終的にカスパーゼを活性化することでタンパク質の分解を経てアポトーシスが誘導される (図 1.2-13)。

(注 43) 細胞にアポトーシスを起こさせるシグナル伝達経路を構成する蛋白分解酵素

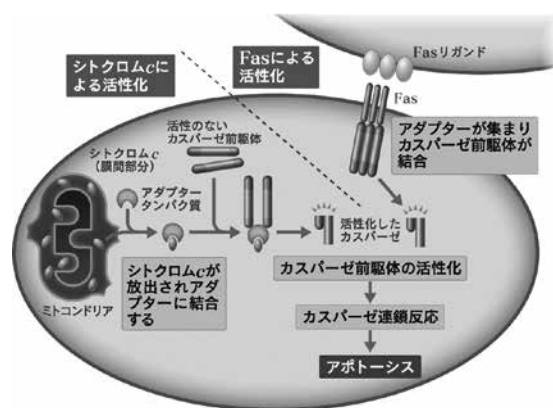


図 1.2-13 アポトーシスの誘導 (注 44)

正常な組織は細胞の増殖と細胞死（アポトーシス）のバランスの上で厳密に制御されている。しかしながら、がん細胞ではアポトーシスが抑制されている場合があり、例えば B 細胞リンパ腫では染色体の転座が起こり、その結果、18 番染色体に存在する *B-cell lymphoma 2 (bcl-2)* 遺伝子が免疫グロブリン軽鎖遺伝子プロモーターの下流に移動し、Bcl-2 タンパク質の発現が高まり、その結果アポトーシス（細胞死）が抑制され、細胞は増加する⁽¹³⁾。

6) がんと微生物

ウイルスががん発症と関係することはラウス肉腫ウイルス⁽¹⁴⁾によるニワトリのがん発症研究の結果からも明らかであるが、ヒトのがん発症と関連があるウイルスは限られている。ヒトにおいてウイルスとがんの発症が関連している例は、RNA ウイルスであるヒト T 細胞性白血病ウイルス 1 型 (Human T-cell Leukemia Virus Type 1: HTLV-1)、および DNA ウイルスであるヒト乳頭ウイルス (Human Papilloma Virus: HPV)、エプスタインバーウイルス (Epstein-Barr virus: EBV)、B 型肝炎ウイルス (Hepatitis B Virus: HBV)、C 型肝炎ウイルス (Hepatitis C Virus: HCV) などが知られている。

・ HTLV-1

HTLV-1 はヒトのがんの原因として確認された RNA 腫瘍ウイルスで、T 細胞リンパ腫、白血病の発症と関係している。日本の南の地域およびカリブ海諸島で多く発症が認められているが、本ウイルスは CD4 陽性の T 細胞に感染し、数十年の潜伏期間を経てがんが発症する。HTLV-1 に感染した人のうち、約

(注 44) 出典：「東京大学生命科学教育用画像集」, 「東京大学生命科学高度化部門」, 「LS-EDI UT」, 「CSLS UT」, 「LS.KOMEX UT」 等 URL: <http://csls-db.c.u-tokyo.ac.jp/> (2018.09.27 検索)

5% が白血病を発症するが、がん化のメカニズムについてはよくわかっていない。HTLV-1 のゲノムには TAX 遺伝子が存在し、TAX タンパク質は nuclear factor kappa B (NF- κ B) などの転写因子と相互作用し、サイトカイン、サイトカイン受容体の遺伝子発現を亢進する。また、がん抑制遺伝子である p53 遺伝子の機能も抑制する。その結果、T 細胞は増殖し、その過程で突然変異を起こすことで白血病が発生すると考えられている⁽¹⁵⁾。

・HPV

DNA 腫瘍ウイルスである HPV (図 1.2-14) はいくつかの型が存在するが、その中で、16 型、18 型は子宮頸部がん、性器、肛門の扁平上皮癌の発生に関与しているといわれている。HPV がコードする E6、E7 タンパク質はそれぞれ、p53 タンパク質、Rb タンパク質と結合し、E6 が結合した p53 は分解され、また E7 が結合した Rb タンパク質は細胞周期進行の抑制が阻害されることによりがんが発生する⁽¹⁶⁾。

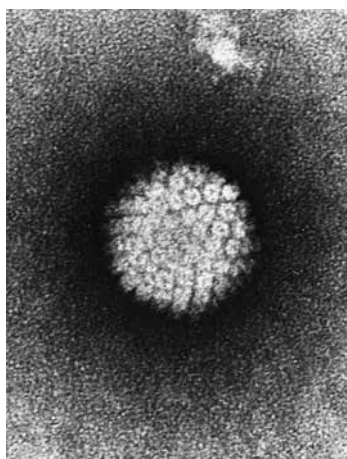


図 1.2-14 ヒトパピローマウイルス (注 45)

・EBV

EBV はバーキットリンパ腫、後天的免疫不全状態における B 細胞リンパ腫、上咽頭がん、などの原因ウイルスで、上咽頭がん以外ではヒトの B 細胞に感染する。EBV にコードされている *Latent membrane protein (LMP-1)* 遺伝子はがん遺伝子として働き、LMP-1 は NF- κ B などのシグナル伝達経路を活性化し、B 細胞の増殖を促進する。また EBV にコードされたウイルス性インターロイキン-10 (Interleukin-10: IL-10) はマクロファージや単球が T 細胞を活性化するのを阻害し B 細胞の形質転換に必要なサイトカインであ

る。バーキットリンパ腫が流行している地域では、マラリアが流行している地域と重複する。これは、バーキットリンパ腫の発生が、マラリア感染による免疫抑制と関連があることを示唆している⁽¹⁷⁾。

・B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV)

HBV (図 1.2-15)、HCV (図 1.2-16) の慢性感染と肝がんの発症は強く関係していることが明確だが、これらのウイルスによる発がん機構は完全にはわかっていない。おそらく、ウイルス感染に対する宿主の免疫機構が働き、慢性炎症が引き起こされることで細胞増殖因子、サイトカインなどが免疫細胞から産生され、それによって肝細胞は絶えず増殖しさらに遺伝子損傷を受ける結果、がんが生じると考えられている。また、HBV による肝がんの誘発では、ウイルスにコードされる HBx 遺伝子産物が p53 タンパク質を阻害し、肝がんが発症すると考えられている。HCV による肝がんの発症メカニズムはよくわかっていないが、HCV 遺伝子のコードするタンパク質がシグナル伝達経路に関与することでがんを発生させると考えられている⁽¹⁸⁾。

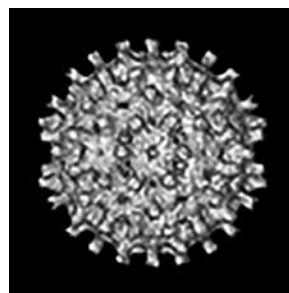


図 1.2-15 HBV 電子顕微鏡画像 (注 46)



図 1.2-16 HCV 電子顕微鏡画像 (注 47)

・ヘリコバクター・ピロリ

ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) (図 1.2-17) の感染は胃腺がん、胃リンパ腫の発症と関連

(注 45) ウィキペディア <https://ja.wikipedia.org/wiki/%E3%83%92%E3%83%88%E3%83%91%E3%83%94%E3%83%AD%E3%83%BC%E3%83%9E%E3%82%A6%E3%82%A4%E3%83%AB%E3%82%B9> (2019.01.04 検索) より

(注 46) © 日本蛋白質構造データバンク (PDBj) licensed under CC 表示 4.0 国際 <https://pdb.org/emnavi/quick.php?lang=ja&id=emdb-2059> (201809.27 検索) より

(注 47) ウィキペディア <https://ja.wikipedia.org/wiki/C%E5%9E%8B%E8%82%9D%E7%82%8E> (2018.01.04 検索) より

がある。胃腺がんはピロリ菌感染の結果生じる慢性炎症により、胃上皮細胞が異常に増殖し、最終的にがんになる。胃リンパ腫の形成には宿主の interleukin-1 β (IL-1 β)、Tumor Necrosis Factor (TNF) などのサイトカインが関与していると考えられている⁽¹⁹⁾。

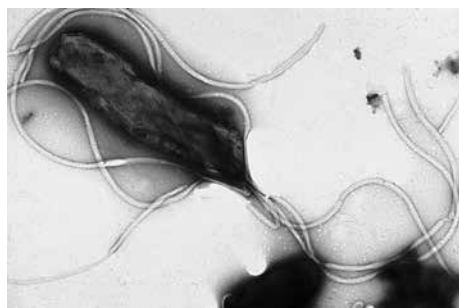


図 1.2-17 ヘリコバクター・ピロリ^(注 48)

7) がんと免疫

動物実験の結果から、変異したがん細胞は宿主によって非自己（異物）と認識され破壊され、宿主は変異したがん細胞を除去する免疫学的な監視メカニズムを保持していることが明らかである。では、この抗がんメカニズムがヒトで実際にがんの出現を防いでいるのだろうか。免疫不全症では、がんの発生率が健常者の発生率よりも高いことが知られていることや、臓器移植後に免疫抑制剤を受けている患者や後天性免疫不全症候群（AIDS）の患者ではがんの発症率が高くなっていることから、ヒトでもがんに対する免疫学的な監視メカニズムが働き、がんの発生を抑制しているものと思われる。それにもかかわらず、がんが発生するということはこの免疫学的監視メカニズムが不完全なものであるということを示唆している。では、なぜがんは免疫学的監視メカニズムをすり抜けて発生してくるのであろうか⁽³⁾。

・抗腫瘍エフェクター機構

ヒトの免疫システムには抗体や補体を中心とした液性免疫とマクロファージ、細胞傷害性 T 細胞 (Cytotoxic T Lymphocytes : CTL)、ナチュラルキラー (Natural Killer : NK) 細胞などによる細胞性免疫が存在し、がんの除去には細胞性免疫が主要な役割を果たしている (図 1.2-18)。一方で、がんに対して抗体は産生されるものの、どのような役割を果たしているのかは明確になっていない。

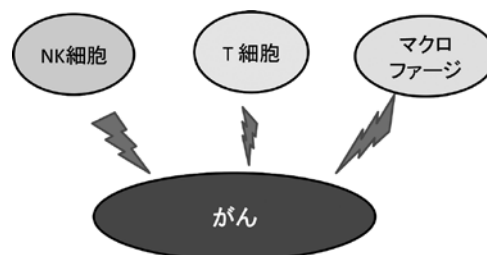


図 1.2-18 抗腫瘍エフェクター細胞^(注 49)

がんに対する細胞性免疫は主に T 細胞の一種である細胞傷害性 T 細胞 (CTL) によって担われており、がん由来の抗原（腫瘍抗原）は主要組織適合抗原複合体 (major histocompatibility complex : MHC) Class I 分子によってがん細胞表面に提示され、CD 8 陽性 CTL によって認識され、排除される。担癌動物のリンパ球 (T 細胞) を健常動物に移入し、この健常動物に同一のがんを移植すると移植されたがんは拒絶され、さらに移入したリンパ球 (T 細胞) に対する抗体を同時に投与すると移植がんの拒絶が消失することから、CTL が移植されたがんを拒絶することが証明されている。一方、NK 細胞は、事前になんか抗原の刺激を必要とせずになんか細胞を攻撃できるリンパ球である。CTL と NK 細胞は互いに補完してがん細胞を除去する。MHC Class I 抗原を発現しないがん細胞は CTL によって排除されないが、このようながん細胞も NK 細胞は攻撃、排除することができる。T 細胞や NK 細胞から産生されるサイトカインのインターフェロンはマクロファージを活性化し、活性化されたマクロファージはがん細胞に対して細胞傷害性を示す⁽³⁾。がん細胞がこれらの免疫学的な監視メカニズムから逃れるためには、いくつかの方法が知られている。例えば、がん細胞は大量の Transforming growth factor (TGF) β を産生するが、TGF β は免疫を抑制する作用がある。また、がん細胞は、がんを排除する CTL 細胞の抑制性受容体 (例えば、CTLA-4) を介して CTL 細胞の機能を抑制し、がんの排除を阻害する。さらに、免疫機能を抑制すると考えられている制御性 T 細胞^(注 50) を活性化させることも知られている。

・がん（腫瘍）抗原

がん特異抗原に関する研究は多いが、ヒトのがんで証明されたものは多くない。ウイルス感染によって発生するがんにおいてはウイルス遺伝子がコードするタンパク質はがん特異抗原の一つである。このよう

(注 48) ウィキペディア Yutaka Tsutsumi, M.D. Professor Department of Pathology Fujita Health University School of Medicine <https://ja.wikipedia.org/wiki/%E3%83%98%E3%83%AA%E3%82%B3%E3%83%90%E3%82%AF%E3%82%BF%E3%83%BC%E3%83%BB%E3%83%94%E3%83%AD%E3%83%AA> (2019.01.04 検索) より

(注 49) 著者作成

(注 50) キラー T 細胞、ヘルパー T 細胞、B 細胞、マクロファージなどに働きかけて、それらの活性化を抑制する機能を持つ T 細胞

な例として、HPV が産生するタンパク質があげられ、CTL がこの HPV 抗原を認識し、免疫学的な監視メカニズムが働くことはよく知られている。また、成人では少ないが、胎児期に大量に発現するがん胎児性抗原 (CEA)、 α フェトプロテインが、大腸がんや肝がんが発現していることが知られている。これらの胎児性抗原に対して宿主が免疫応答しているというわけではないが、がんを検出する血清中のマーカーとしての役割を持っている。また、変異したがん遺伝子またはがん抑制遺伝子のタンパク質が免疫学的なメカニズムにより認識される例も知られている⁽³⁾。

8) 発がん物質

がんは遺伝子の損傷、変異により発生するが、その原因の一つとして、化学物質があげられる。化学物質による発がんの研究は古く、19 世紀には煙突清掃夫の陰囊皮膚がんの原因が煤に暴露されたためであることが明らかになった。化学物質による実験的発がんは、1915 年に日本の研究者の山極勝三郎がウサギの皮膚にコールタールを塗布することにより世界で初めて発生させることに成功した⁽²⁰⁾。

(注 51) 上田市マルチメディア情報センター <http://museum.unic.jp/yamagiwa/index.html> (201809.27 検索) 東京大学医学部病理学教室より許可を得て転載

(注 52) 上田市マルチメディア情報センター <http://museum.unic.jp/yamagiwa/index.html> (201809.27 検索) を元に著者作成 東京大学医学部標本室より許可を得て転載

以後、発がん物質の数は増えてきたが、それらの大部分は生体内で薬物代謝酵素による代謝を受けることにより発がん物質へと変化することが明らかになっている。一方、代謝による変換を必要としない発がん物質も知られており、その中には抗がん薬として使用されるものがある。例えば、アルキル化薬などは白血病、リンパ腫などの治療に用いられるが、最終的には二次的にがん、白血病を発生させる。また、代謝によって強力な発がん物質へ変換される化合物として多環性芳香族炭化水素があげられる。多環性芳香族炭化水素は喫煙中のタバコの燃焼によって発生し、肺がんの原因となる。この多環性芳香族炭化水素は薬物代謝酵素チトクローム P450 依存性モノオキシダーゼにより代謝されて反応性に富むエポキシドになり、生体内の核酸、タンパク質と反応し、最終的には遺伝子に変異を引き起こし、がんを発生させる。チトクローム P450 依存性モノオキシダーゼ遺伝子には多型が存在し、そのためにモノオキシダーゼ酵素活性には個人差がある。そのため、化学発癌物質に対してがんを発生する感受性は個々人で異なり、受け継がれた対立遺伝子による⁽²²⁾。アフラトキシン B1 はかびの一種である *Aspergillus flavus* がピーナッツ、穀物などを汚染する結果産生される物質で、肝がんを発生させる強力な発がん物質である⁽²³⁾。芳香族アミンとアゾ色素は通常は投与された部位にがんを発生しないが、職業病として膀胱がんの発生率を通常人より高くすることが

山極勝三郎



図 1.2-19A 山極勝三郎 図 1.2-19B ウサギ耳がん標本

明治維新前夜、信州上田に生まれた山極勝三郎^(注 51) は、東京帝国大学を卒業後ドイツに留学し、病理学者としてペスト、脚気、癌などの研究にその生涯を捧げるとともに、数多くの後進を育てた。1915 年 (大正 4 年) には、市川厚一とともに世界で初めて人工的な癌の発生実験に成功して癌の発生原因の解明に道を拓き、その後の医学の進歩により、今日では山極の研究こそがノーベル賞にふさわしい業績であったことが実証され、世界的ながん分野の教科書 (Robert A Weinberg: The Biology of Cancer

Second Edition 2014, p59, Garland Science, Taylor and Francis Group LCC) にその事実が記され、山極の写真と共にウサギ耳がん (矢印) の標本写真^(注 52) が掲載されている。東京大学医学部人体病理学・病理診断学分野には当時のウサギ耳人工癌実験の実態写真と組織のスケッチが残っている。当時、顕微鏡写真を撮影できるカメラは、ドイツ製の極めて高価な輸入品しかなく、山極たちの実験ではもっぱら市川がスケッチしていたとのことである⁽²¹⁾。

知られている。化学物質は反応性の高い求電子群を持ち、DNA、RNA、タンパク質などと反応し、付加生成物を形成する。これらの化学物質のターゲットとして知られているのが、*RAS* 遺伝子や *p53* 遺伝子などである。化学物質による発がんは多段階性の過程をとることが知られている。突然変異を誘発するイニシエーターとイニシエーションによって増殖に有利な変異を受けた細胞がプロモーターの存在によりプロモーションを受け、変異した細胞の増殖性が促進される。その細胞にさらに変異が蓄積され最終的に増殖が自律的に起きる、つまり発がん物質やプロモーターに依存しないプログレッションの過程を経て、細胞が浸潤能と転移能を獲得した時にがんとなる。プロモーターとしては外因性の化学物質であるホルボールエステル、フェノール、内因性の物質としてホルモンなどが知られている⁽²⁴⁾。発がん物質の大部分は *in vitro* の系で遺伝子の変異を引き起こす変異原性 (mutagenicity) を有しており、細菌、動物細胞などを用いて突然変異が検出される。変異原性とがん原性との間に相関性があることから、*in vitro* の系でサルモネラ菌を用いて変異原性を調べることにより化学物質の発がん性を調べる Ames 試験が開発された⁽²⁵⁾。表 1.2-1 に主な化学発癌物質をまとめた。

表 1.2-1 主な化学発癌物質⁽²⁾

主な化学発がん物質
直接作用する発がん物質
アルキル化剤
β プロピオン酸ラクトン
硫酸ジメチル
抗がん剤(シクロフォスファミド、ニトロソ尿素など)
アシル化剤
1-アセチルイミダゾール
ジメチルカルバミルクロライド
代謝によって活性化されると発がん性を示す物質
ベンゾピレン
ベンズアントラセン
2-ナフチルアミン
ベンジジン
ジメチルアゾベンゼン
天然物
アフラトキシンB1
グリセオフルビン
サフロール
その他
ニトロソアミン
ニトロソアミド
塩化ビニル、ニッケル、クロム
殺虫剤
殺菌剤
ポリ塩化ビフェニル

9) がんと放射線

放射線には発がん性があることが明らかになっている。例えば、広島、長崎で被爆者の調査により、主に急性白血病および慢性白血病を発症する確率が上昇し、それ以外にも甲状腺、乳房、結腸、肺などのがんによる死亡率も増加していることが明らかになっている。放射線が発がん性を持つのは、染色体の転座、点突然変異などを誘発するからで、二重鎖 DNA の損傷を引き起こすためである。また、紫外線は皮膚がんの原因になることが知られており、発がんは 290-320nm の紫外線で誘発される。紫外線に断続的に暴露されると、DNA 中の pyrimidine dimer (ピリミジン二量体) が形成され DNA が傷害される。この傷害は通常はヌクレオチド除去修復により修復されるが、修復機構が対応不可能なほどになると皮膚がんが発生する。遺伝性疾患である色素乾皮症の患者ではこのヌクレオチド除去修復経路に欠損があるために皮膚がんを発症する確率が高くなる⁽²⁶⁾。

10) 多段階発がん

がんは多様な変異の積み重ねの上に発生するが、時間の経過とともに様々な遺伝子に変異が生じ、異なった形質を持つ細胞が出現し、これらの細胞が細胞分裂し、増殖する。がん細胞は1個の正常細胞からモノクローナルに発生し、増殖し、その過程で細胞は新たな遺伝子変異を獲得し、その結果新たな形質のがん細胞が出現し、増殖し2つの異なった形質のがん細胞が出現する。このように、新たな遺伝子の異常が追加され、細胞増殖を重ねることにより、がんは形態学および遺伝的に異なった形質を示す多様な細胞で形成されるようになる(図 1.2-20)。この過程は、がん細胞の周りの間質組織やそこで産生されるサイトカインなどの環境の影響も受けていると考えられる。最終的には細胞増殖能の高いがん細胞ががんの大部分を占めることになる。このような多段階の過程を経てがんが形成される例として、大腸がんモデルがあげられる⁽²⁷⁾。大腸がんの発生には、まず、*APC* 遺伝子の変異により正常の細胞から低異型を示す腺腫(良性腫瘍)が生じ、次に、この腺腫に *K-ras* 遺伝子の変異が生じると高異型度の腺腫に変化し、さらに *p53* 遺伝子に変異が起きることにより腺がんへ変化すると考えられている。大腸がんでは約 80% がこのような多段階発がんにより発生すると考えられる。

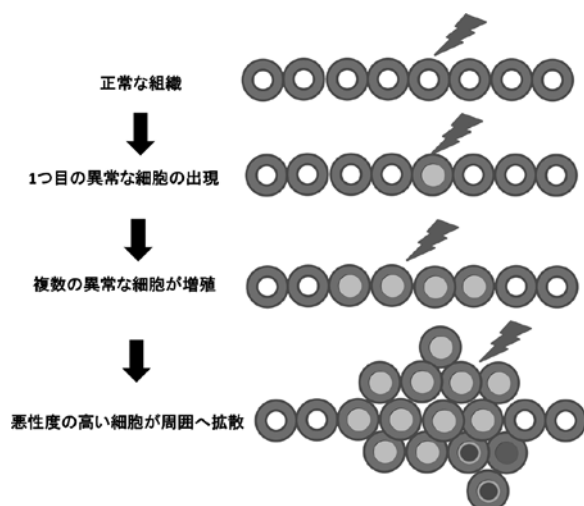


図 1.2-20 多段階発がんの仕組み (注 53)

11) がん幹細胞

がん幹細胞は胚性幹細胞 (embryonic stem cell) や体性幹細胞 (somatic stem cell) と同様に自己複製能と多分化能を持った細胞で、急性骨髄性白血病で初めて発見され、その後、種々のがんで同定された。がん幹細胞は正常細胞からまたはがん細胞自身が自己複製能と多分化能を獲得して発生する。がん幹細胞はがん細胞の供給源となり、がん幹細胞とがん前駆細胞に分裂し、このがん前駆細胞が様々ながん細胞へと分化する。がん幹細胞の周囲の微小環境がその生存、分化制御に重要な役割を果たしており、一般的に化学療法や放射線療法に抵抗性を示す⁽²⁸⁾。また、仮にがん幹細胞が薬によって除去されたとしても、増殖しているがん細胞が脱分化を起こし、その結果新しいがん幹細胞を形成していると考えられている。従って、がんの再発を防ぐためにはがん細胞とがん幹細胞の両者を取り除く必要がある。ところが、がん幹細胞に働く薬の評価は、それが薬によって除去されたとしても、その評価には困難が伴う。がん幹細胞が取り除かれただけでは腫瘍の大きさには変化がなく計測できないからである⁽²⁹⁾。

参考・引用文献

- (1) ピエール・ダルモン：「癌の歴史」第18章第19章 p361 p366 株式会社新評論 (1997)
- (2) ロビンス編集 豊國伸哉 高橋雅英 監訳：「基礎病理学原書8版」第6章腫瘍 p205-265 丸善出版 2011 (平成23)
- (3) ルービン編集 河原栄 中谷行雄 監訳：「基礎

病理学第5版」第5章新生物 (腫瘍) p85-111 西村書店 2015 (平成27)

- (4) Kastan MB, Bartek J : "Cell-cycle checkpoints and cancer" *Nature* **432**, 316-23 (2004)
- (5) Goldman JM, Melo JV : "Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia" *N Engl J Med* **344**, 1084-1086 (2001)
- (6) Coussens L et al. : "Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene" *Science* **230**, 1132-1139 (1985)
- (7) Shih C, Weinberg RA : "Isolation of a transforming sequence from a human bladder carcinoma cell line" *Cell* **29**, 161-169 (1982)
- (8) Knudson AG : "The genetics of childhood cancer" *Bull Cancer* **75**, 135-138 (1988)
- (9) Friend SH et al. : "A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma" *Nature* **323**, 643-646 (1986)
- (10) Knudson AG Jr : "Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma" *Proc Natl Acad Sci U S A* **68**, 820-823 (1971)
- (11) Yee KS, Vousden KH : "Complicating the complexity of p53" *Carcinogenesis* **26**, 1317-1322 (2005)
- (12) Vogelstein B et al. : "Cancer genome landscapes" *Science* **339**, 1546-1558 (2013)
- (13) Vaux DL et al. : "Bcl-2 gene promotes haemopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B" *Nature* **335**, 440-442 (1988)
- (14) Rous P : "A Transmissible Avian Neoplasm (Sarcoma of the Common Fowl)" *J Exp Med* **12**, 696-705 (1910)
- (15) Grassmann R et al. : "Molecular mechanisms of cellular transformation by HTLV-1 Tax" *Oncogene* **24**, 5976-5985 (2005)
- (16) 温川恭至, 清野 透 : 「ヒトパピローマウイルスによる発がんの分子機構」 *ウイルス* 第58巻, 第2号, p141-154 (2008)
- (17) Kutok JLI, Wang F : "Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases" *Annu Rev Pathol* **1**, 375-404 (2006)
- (18) Farazi PA, DePinho RA : "Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to

(注 53) 著者作成

- environment” *Nat Rev Cancer* **6**, 674-687 (2006)
- (19) Peek RM Jr, Crabtree JE : “*Helicobacter infection and gastric neoplasia*” *J Pathol* **208**, 233-248 (2006)
- (20) 小高 健 : 「世界で初めて人工発癌に成功」近創史 No.4, p16-25 (2007)
- (21) 上田市マルチメディア情報センター <http://museum.umic.jp/yamagiwa/index.html> (2018.09.27 検索)
- (22) Williams GM : “Mechanisms of chemical carcinogenesis and application to human cancer risk assessment” *Toxicology* **166**, 3-10 (2001)
- (23) Miller JA, Miller EC : “Natural and Synthetic Chemical Carcinogens in the Etiology of Cancer” *Cancer Res* **25**, 1292-1304 (1965)
- (24) Abel EL et al. : “Multi-stage chemical carcinogenesis in mouse skin: Fundamentals and applications” *Nature Protocols* **4**, 1350-1362 (2009)
- (25) Ames BN et al. : “Carcinogens are mutagens: a simple test system combining liver homogenates for activation and bacteria for detection” *Proc Natl Acad Sci U S A* **70**, 2281-2285 (1973)
- (26) Little JB : “Radiation carcinogenesis” *Carcinogenesis* **21**, 397-404 (2000)
- (27) K.R. Cho B, Vogelstein : “Genetic Alterations in the Adenoma- Carcinoma Sequence” *Cancer* **70**, 1727-1731 (1992)
- (28) Jordan CT et al. : “Cancer stem cells” *N Engl J Med* **355**, 1253-1261 (2006)
- (29) ワインバーグ : 「がんの生物学」原書第2版 第16章 p844 武藤 誠 青木正博 訳 南江堂 (2017)

(3) がんの多様性

近年の分子生物学の進歩によって、同じ臓器のがん、例えば肺がんをとっても、患者ごとに遺伝子の変異やタンパク質の発現量が異なることが明らかになり、一部のがん患者ではがんを部分的に採取し、その遺伝子変異などのがんプロファイルを明らかにすることにより最適な治療法を選択するという個別化医療が進展している。しかしながら、同じ患者の同一の臓器のがんであっても、必ずしも均一なものではないことが明らかになりつつある。一個のがん細胞のゲノム解析によってがん細胞を解析すると、一つのがんが遺伝

的に異なる複数の細胞から構成されていることが明らかになってきたが⁽¹⁾、一人の患者のがんが多様性を示すということは、例えばがん細胞の染色体の形が不均一であることなどから、従来知られていた。近年では遺伝子、ゲノムは不均一で、大きながんの塊では、塊の反対の端に存在する細胞は異なった性質を示すことがあり、ゲノムワイド (ゲノム全体) な遺伝子配列解析の結果、すべてのがん細胞に変異が存在することが明らかになってきている^{(2), (3)}。

肝臓、脳、あるいは肺に転移したがんは、転移が多数の場所にひろがっていることもあり外科手術、放射線では治療が難しい。転移したがんは元の場所に発生したがんから逃れてきて増殖したもので、遺伝子に様々な変異を生じており⁽⁴⁾、元のがんは抗がん薬によって治療が可能であったとしても、転移したがんは新たな遺伝子変異を獲得しているために抗がん薬に耐性となっている。臨床で、腎がんの患者の同一のがんの複数個所と転移先の組織の細胞の変異を調べられているが、約30%の変異が同一で、残りの約70%は一部の組織でしか共通性がないということが報告されており⁽⁵⁾、元のがんと、転移先のがんの変異の傾向は必ずしも一致していない。このことから、がんの診断、治療法を選択する際にがん組織を採取して解析が行われているが、採取部位によって得られる結果が異なり、がん細胞の性質が違うということになるとその後の治療方針などにおおきな影響を与える。さらに、がん幹細胞 (1.2. (2) 項) やがん細胞のエピジェネティクスにも多様性が認められ、がん周囲の線維芽細胞、血管内皮細胞、免疫細胞などにおいても多様性が認められることが知られてきている⁽⁶⁾。このように、がん患者ごとにがんの性質が異なることは治療方法選択の難しさの大きな要因となっている。

参考・引用文献

- (1) Navin N et al. : “Tumour evolution inferred by single-cell sequencing” *Nature* **472**, 90-94 (2011)
- (2) Shibata D et al. : “Genetic heterogeneity of the c-K-ras locus in colorectal adenomas but not in adenocarcinomas” *J Natl Cancer Inst* **85**, 1058-1063 (1993)
- (3) Yachida S et al.: “Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer” *Nature* **467**, 1114-1117 (2010)
- (4) Campbell PJ et al.: “The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer” *Nature* **467**, 1109-1113 (2010)

- (5) Gerlinger M et al.: "Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing" *N Engl J Med.* 366, 883-892 (2012)
- (6) 藤田恭之、佐谷秀行:「がんの heterogeneity」*実験医学* 第31巻 No.1 p2-7 (2013)

1.3 主要ながん

がんは脳/神経から口/のど、胸部、消化管、肝臓/脾臓、泌尿器、皮膚、血液などの臓器、組織に発生し、男性、女性特有のがんなども知られているが、以下に、いくつかのがんについて治療薬の項で関連のある項目についてまとめた。

(1) 肺がん

1) 肺について

肺は左右に1つずつ存在し、右の肺は3つ(上葉、中葉、下葉)に分かれていて、左の肺は上葉と下葉の2つに分かれている(図1.3-1)。肺の中には気管支が広がっておりその先に肺胞が存在する。肺胞は毛細血管が網目状に覆われており、呼吸によって肺胞内に取り込まれた空気から酸素を血液中に取り入れ、血液から二酸化炭素を排出する。左右の肺の入り口付近には気管、肺動脈、肺静脈などが存在し、左右の肺と胸骨に囲まれた部分には心臓、大血管、気管、食道など重要な器官が存在する⁽¹⁾。

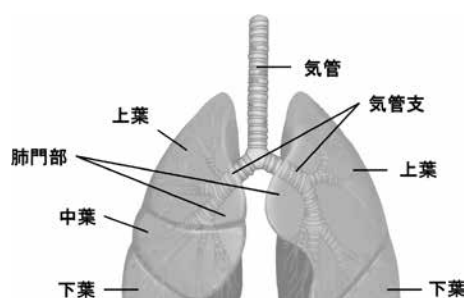


図 1.3-1 肺の構造 (注54)

2) 肺がんとその分類

肺がんは気管支や肺胞の細胞ががん化したもので、病期が進むと、がん周囲の組織を破壊し、血液、リンパ液に乗って、リンパ節、脳、肝臓、骨などに転移しやすい。肺がんは非小細胞肺がんと小細胞肺がんに分類されるが、非小細胞肺がんには腺がん、扁平上皮がん、大細胞がんがあり、肺がんのうち約60%が腺がん、約20%が扁平上皮がん、大細胞がんは約5%である⁽¹⁾。腺がんはさらに細かく分類されているが肺がんの中で最も多く認められ、扁平上皮がんは気管が肺に入る肺門部分に多く発生しやすく、喫煙との関連性が高い。大細胞がんの発生頻度は低いが、肺の全体に発症することが多く、増殖の速度が速い。小細胞肺がんは肺がんのうち約15%を占め、肺門部分、肺全体に発生し、喫煙との関連性が高く、増殖が速く早期に全身に転移することが多い^(1), 2)。

2013年には年間約11万人が新たに肺がんと診断され、部位別のがんで肺がんによる死亡数はすべてのがんの中で第1位(2017年)である⁽³⁾。

3) 病期

がんの進行具合は病期(ステージ)I、II、III、IVに分類され、各ステージはがんの大きさ、リンパ節転移の程度、遠隔転移(他の臓器への転移の有無)などによって、細かく分けられている⁽⁴⁾。小細胞肺がんの場合、がんが片側の胸郭内に存在し、放射線治療が可能な限局型とそれを越えて病変が広がる進展型に分類される⁽⁵⁾。

4) 治療

非小細胞肺がんの場合、治療は、手術、放射線治療、薬物療法などがあり、病期によって標準治療法が決定される。手術が中心の治療になるが、術後に薬による治療を受ける場合もある。薬物療法は一般に遠隔転移のあるIV期、放射線治療のできないIII期のがんにに対して実施される⁽⁶⁾。

小細胞がんの場合、早期から遠隔転移することが多く病期I以外の場合は限局型で全身状態が良好な場合は放射線療法および化学療法が適用され、進展型の場合は化学療法のみが適用になる場合が多い^{(6), (7)}。

5) 薬物療法

非小細胞肺がんでは白金製剤を含む2剤の併用療法が一般的で、白金製剤とパクリタキセル、イリノテカン、ゲムシタビンなどが主に用いられる。手術の前に白金製剤と他の薬剤との組み合わせで治療する場合や、手術後にテガフルや白金製剤による治療を実施する場合がある。また、手術が難しい場合には抗がん薬(白金製剤+パクリタキセルなど)と放射線による治療が実施される場合もある⁽⁸⁾。

近年の非小細胞肺がんの治療には分子標的薬が用いられ、上皮成長因子受容体(Epidermal Growth Factor Receptor: EGFR)遺伝子に変異のある場にはゲフィチ

(注54) <https://www.kango-roo.com/ki/guide/> を元に著者作成

ニブの治療が有用である。*Anaplastic lymphoma kinase (ALK)* 融合遺伝子の有無や *ROS1* 融合遺伝子の有無によってクリゾチニブなどの ALK チロシンキナーゼ阻害薬や *ROS1* チロシンキナーゼ阻害薬が検討される場合もある。また、免疫チェックポイント阻害薬による治療では白金製剤などによる治療後に PD-1 阻害薬であるニボルマブが使用されることがあるが、施設要件など種々の条件が整った場合にのみ用いられる⁽⁹⁾。

小細胞肺癌では限局型の場合は通常シプラチンやエトポシドが用いられ、進展型の場合はシスプラチンとイリノテカンの併用が標準的に用いられる⁽⁹⁾。

6) 生存率

我が国の肺癌の病期別の5年相対生存率が全がん協から発表されている。それによると2007-2009年の肺癌の5年相対生存率は、病期I、II、III、IVでそれぞれ、81.8%、48.4%、21.2%、4.5%となっている⁽¹⁰⁾。

参考・引用文献

- (1) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科 編著：「最先端治療 肺癌」第1章 p18-23 株式会社法研 (2016)
- (2) 渡辺俊一 大江裕一郎 伊丹純 監修：「国立がん研究センターの肺癌の本」基礎知識2 p10-11 小学館 (2018)
- (3) 出展：国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」
- (4) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科 編著：「最先端治療 肺癌」第1章 p29-p33 株式会社法研 (2016)
- (5) 渡辺俊一 大江裕一郎 伊丹純 監修：「国立がん研究センターの肺癌の本」第1章 p32-33 小学館 (2018)
- (6) 渡辺俊一 大江裕一郎 伊丹純 監修：「国立がん研究センターの肺癌の本」第1章 p40-45 小学館 (2018)
- (7) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科 編著：「最先端治療 肺癌」第1章 p51-55 株式会社法研 (2016)
- (8) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科 編著：「最先端治療 肺癌」第1章 p43-50 株式会社法研 (2016)
- (9) 渡辺俊一 大江裕一郎 伊丹純 監修：「国立がん研究センターの肺癌の本」第2章 p72-81 小学館 (2018)
- (10) 全がん協生存率 <http://www.zengankyo.ncc.go.jp/etc/seizonritsu/seizonritsu2009.html> (2018.9.27 検索)

参考

工藤新三：「入門腫瘍内科学」II 各論3 肺がん1 非小細胞肺癌 p167-171 編集「入門腫瘍内科学」編集委員会 編集委員長 田村和夫 篠原出版新社 (2009)

木下一郎 秋田弘俊：「入門腫瘍内科学」II 各論3 肺がん2 小細胞肺癌 p173-174 編集「入門腫瘍内科学」編集委員会 編集委員長 田村和夫 篠原出版新社 (2009)

高橋和久：「講義録 腫瘍学」第II章呼吸器腫瘍 p102-109 編集 高橋和久 Medical View 社 (2009)

(2) 大腸がん

1) 大腸について

大腸は長さが約2mで、小腸から続き、盲腸、盲腸から上方に向かう上行結腸、横に向かう横行結腸、下に向かう下行結腸、S字に曲がるS状結腸、その後の真っすぐな直腸、肛門管からなる(図1.3-2)。食物は胃と小腸で消化され、栄養素が吸収されるが、そのあと大腸に運ばれ、そこで水分とミネラルが吸収される。大腸には大腸菌や乳酸菌などの腸内細菌が在住していて食物繊維を分解し便を作る働きがあり、多くの免疫細胞が存在し免疫機能と関係がある⁽¹⁾。

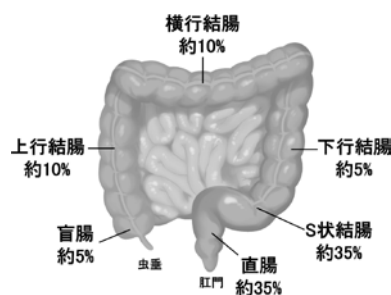


図 1.3-2 大腸の構造 (注55)

2) 大腸がんとその分類

大腸がんは、日本人では約70%がS状結腸と直腸に発生するが、その90%以上は腺がんであり、高分化型の腺がんであることから悪性度が低く、比較的治りやすいといわれている。また、転移が起こりやすい臓器もほぼ決まっており、手術可能であれば完

(注55) https://www.kango-roo.com/ki/image_261/ を元に著者作成、%は大腸がんのおよその発生頻度

治も期待できるといわれている⁽¹⁾。大腸がんの発生過程において、*adenomatous polyposis coli (APC)* (12 (2) 項)、*KRAS* および *TP53* 遺伝子の変異が重要な役割を果たしている⁽²⁾。また、大腸がんの発症リスクを高める要因として高脂肪、高カロリー、低食物繊維食があげられる。高アルコールの摂取は直腸がん、S 状結腸、長期の喫煙は腺腫のリスクを高めるといわれている。遺伝的な要因として家族性大腸ポリポーシスは *APC* 遺伝子の変異が原因で大腸がん発症リスクを高めることや、遺伝性非ポリポーシス大腸がんでは DNA 修復遺伝子の変異が原因であることなどが知られている⁽²⁾。

2013 年には年間約 13 万人が新たに大腸がんを診断され、部位別のがんで大腸がんによる死亡数はすべてのがんの中で第 2 位 (2017 年) である⁽³⁾。

3) 病期

大腸がんは粘膜に発生し、大腸の壁の中を進み、その深達度により、病期は 0 期、I 期、II 期、III 期、IV 期に分類される。がんの進行度は腫瘍の大きさではなくて深さで決定され、がんがどこまで進展しているか (粘膜内、固有筋層を越えているかなど) と転移リンパ節の個数、遠隔転移の有無により病期が分類される。がんの進達粘膜下層までにとどまっているものが早期がん、粘膜下層より深いところまで深達しているものが進行がんとしてされている⁽⁴⁾。

4) 治療

大腸がんの治療は病期 I~III の場合は基本的に手術が行われ、がんの発生した部位を完全に切除することが基本で、リンパ節への転移がおおいことから一般的にリンパ節の除去手術が行なわれる⁽¹⁾。0 期、I 期の場合は内視鏡によるがんの切除、I 期で粘膜下層の深くまで達している場合、II 期、III 期では手術および手術後の抗がん薬による治療、放射線による治療が行われ、IV 期では一般的に抗がん薬、放射線による治療が行われる⁽⁴⁾。抗がん薬による治療に分子標的薬が使われ始め、遺伝子解析により変異の有無が治療効果に大きな影響を与えることから、遺伝子検査も取り入れられつつある⁽⁵⁾。

5) 薬物療法

大腸がんでは、従来から用いられているがん細胞を殺す抗がん薬と、近年開発されてきた分子標的薬の 2 種類の薬が用いられている。分子標的薬としては、血管新生を阻害する薬、増殖因子である EGF の受容体

に対する抗体医薬、複数のキナーゼを阻害するマルチキナーゼ阻害薬が用いられる⁽⁶⁾。手術後に再発予防を目的として抗がん薬による治療を行う場合はフルオロウラシルが中心で、副作用を軽減するロイコボリンとの併用や、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合 S-1 やカペシタビンなど、また、白金製剤であるオキサリプラチンが用いられている。進行、再発がんに対する抗がん薬による治療では全身状態なども勘案して、薬物療法が決められ、フルオロウラシル、イリノテカン、オキサリプラチンや分子標的薬の一つで血管新生阻害薬とよばれるベバシズマブなどやがん細胞の受容体に結合しがん細胞の増殖を抑える分子標的薬のセツキシマブなどが使用される⁽⁵⁾。レゴラフェニブはマルチキナーゼ阻害薬の一つで、それまでの治療薬が効かなくなった場合の選択肢として用いられる⁽⁶⁾。

6) 生存率

我が国の大腸がんの病期別の 5 年相対生存率が全がん協から発表されている。それによると 2007-2009 年の大腸がんの 5 年相対生存率は、病期 I、II、III、IV でそれぞれ、97.6%、90.0%、84.2%、20.2% となっている⁽⁷⁾。

参考・引用文献

- (1) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 消化器内科 大腸外科 内視鏡科他 編著：「最先端治療 大腸がん」第 1 章 p12-19 株式会社法研 (2018)
- (2) 石原千加史：「入門腫瘍内科学」II 各論 1 消化管 3 結腸・直腸がん p148 編集 入門腫瘍内科学 編集委員会 編集委員長 田村和夫 篠原出版新社 (2009)
- (3) 出展：国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」
- (4) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 消化器内科 大腸外科 内視鏡科他 編著：「最先端治療 大腸がん」第 1 章 p42-47 株式会社法研 (2018)
- (5) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 消化器内科 大腸外科 内視鏡科他 編著：「最先端治療 大腸がん」第 1 章 p58-62 株式会社法研 (2018)
- (6) 金光幸秀 朴成和 斉藤豊 監修：「国立がん研究センターの大腸がんの本」第 2 章大腸がんの治療 p78-80 小学館 (2018)

- (7) 全がん協生存率 <http://www.zengankyo.ncc.go.jp/etc/seizonritsu/seizonritsu2009.html> (2018.10.11 検索)

参考

石原千加史：「入門腫瘍内科学」Ⅱ各論1消化管3結腸・直腸がん p148-152 編集 入門腫瘍内科学編集委員会 編集委員長 田村和夫 篠原出版新社 (2009)

梶山美明：「講義録 腫瘍学」第Ⅱ章消化管腫瘍 p110-115 編集 高橋和久、Medical View社 (2009)

(3) 胃がん

1) 胃について

胃は食道と十二指腸の間に存在する臓器で、食道との境界部分の噴門、上部の胃底部、胃体部、十二指腸へつながる幽門部で構成されている (図 1.3-3)。食物は胃の中に入ると噴門が閉まることにより食道への逆流を防ぐ。胃で消化され粥状になった食物は幽門から十二指腸へと運ばれる⁽¹⁾。胃の壁は胃の内側から、表面の粘膜とその下の粘膜下層、その下の筋肉層、さらに胃全体を包む薄い膜の漿膜に大別される⁽²⁾。胃では食べ物が胃酸という消化液と混ざり合い、粥状になるまで消化され十二指腸へ送り出されるが、食べ物の中には発がん性のあるものも含まれており、胃酸の刺激なども受けるため潰瘍やがんができるといわれている。

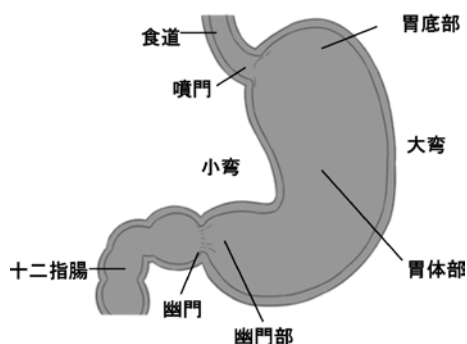


図 1.3-3 胃の構造 (注 56)

2) 胃がんとその分類

胃がんのほとんどが腺がんで、もっとも胃がんのできやすいのは幽門部で、十二指腸とつながっている部分である⁽¹⁾。がん細胞が正常細胞にどの程度類似し

ているかで、分化型のがんと未分化型のがんに分けられる。分化型のがんはゆっくりと増殖し、未分化型のがんは増殖速度が速いといわれている。胃がんは胃の内側の粘膜に発生するが、増殖して大きくなると胃の内側に出てきたり、胃の壁を突き破って近くの大腸や脾臓にひろがる。さらに血液に乗って肝臓や肺、リンパ節に転移する場合もあり、また胃の外の腹部にひろがる腹膜播種転移なども引き起こされる⁽²⁾。

2013年には年間約13万人が新たに胃がんと診断され、部位別のがんで胃がんによる死亡数はすべてのがんの中で第3位 (2017年) である⁽³⁾。

3) 病期

胃がんの進み具合を肉眼的に分類する場合、胃がんが胃壁のどこまで深達しているか、粘膜下層内にとどまっているか、胃の筋層までか、粘膜下組織にとどまっているか、漿膜を越えて胃の表面に出ているか、リンパ節への転移があるか、いくつのリンパ節に転移しているか、遠くの臓器 (肝、肺、腹膜など) への転移があるか、などにより病期 (ステージ) I期、II期、III期、IV期に分けられる。ステージII期、III期はさらにA、BおよびA、B、Cに分けられる。数字が大きいほど、またAよりB、BよりCの方ががんが進行していることを表している⁽⁴⁾。

4) 治療

胃がんは、手術、内視鏡による治療、抗がん薬によって治療されるが、それぞれの治療法は病期 (ステージ) に基づいて決定される。ステージIで胃の粘膜内にがんがある場合は内視鏡治療、それ以外のI期、II期、III期のがんは手術になり、手術後に補助的に抗がん薬による治療を受ける場合もある。また、IV期の場合は遠くの臓器にがんが転移しているので、手術でがんをすべて取り除くのは難しいと考えられるため、抗がん薬による治療が中心になり、場合により放射線による治療なども行われる⁽⁴⁾。

5) 薬物療法

手術後に再発を防止する目的で抗がん薬による治療が行われ、また手術による治療が難しい進行・再発胃がんに対しては、フルオロウラシル、S-1 (テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合)、カペシタビン、オキサリプラチンなどが標準治療薬として使用される。また、ヒト上皮成長因子受容体タイプ2 (Human epidermal growth factor receptor Type2: HER2) (3.9 (1) 項) 陽性の場合にはトラスツズマブが併用される

(注 56) https://www.kango-roo.com/ki/image_930/ を元に著者作成

が、場合によってはパクリタキセル、ニボルマブ、イリノテカンなどが使用される場合がある⁽⁵⁾。

6) 生存率

我が国の胃がんの病期別の5年相対生存率が全がん協から発表されている。それによると2007-2009年の胃がんの5年相対生存率は、病期I、II、III、IVでそれぞれ、97.4%、65.0%、47.1%、7.2%となっている⁽⁶⁾。

参考・引用文献

- (1) 片井均 朴成和 監修：「国立がん研究センターの胃がんの本」第1章 p26 小学館 (2018)
- (2) 片井均 朴成和 監修：「国立がん研究センターの胃がんの本」基礎知識3 p12-13 小学館 (2018)
- (3) 出展：国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」
- (4) 片井均 朴成和 監修：「国立がん研究センターの胃がんの本」第2章 p36-43 小学館 (2018)
- (5) 片井均 朴成和 監修：「国立がん研究センターの胃がんの本」第2章 p60-66 小学館 (2018)
- (6) 全がん協生存率 <http://www.zengankyo.ncc.go.jp/etc/seizonritsu/seizonritsu2009.html> (2018.10.11 検索)

参考

瀧内比呂也：「入門腫瘍内科学」II 各論1 消化管2 胃がん p144-147 編集「入門腫瘍内科学」編集委員会 編集委員長 田村和夫、篠原出版新社 (2009)

梶山美明：「講義録 腫瘍学」第II章 消化管腫瘍 p110-115 編集 高橋和久 Medical View 社 (2009)

(4) 乳がん

1) 乳房について

乳房の中には乳汁を分泌する乳腺があり、乳腺は乳頭から放射状に張り巡らされた乳腺葉という小さな単位に分けられる。腺葉は多数の小葉と乳管で構成され、小葉でつくられた乳汁が乳管を伝わって運ばれ、乳頭から分泌される(図1.3-4)。これらの組織の隙間は脂肪で包まれており、乳房全体の丸みや大きさなどの形を作っている⁽¹⁾。

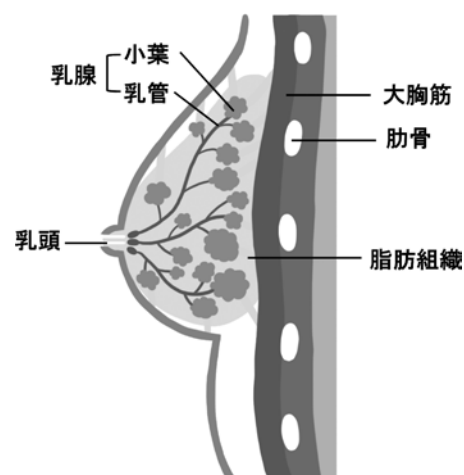


図1.3-4 乳房の構造 (注57)

2) 乳がんとその分類

乳がんは乳管の上皮細胞が異常増殖した乳管がんや小葉の上皮細胞が異常増殖した小葉がんなどが含まれるが、その約90%が乳腺葉内の乳管の上皮細胞が何らかの遺伝子の異常によって増殖を繰り返すことから発生する乳管がんである。乳腺は乳房の上外側に多く存在することから、乳がんの発生頻度も上外側に多く認められる。乳がんの発生には女性ホルモン(エストロゲン)が深くかかわっており、体内のエストロゲンの濃度が高く維持されている期間が長いほど、つまり、早い初潮や遅い閉経、30歳以降の初産、出産歴のない女性、あるいは閉経後のホルモン補充療法など体外からの女性ホルモンの供給は乳がんの発生リスクを高くする可能性があるといわれている。乳がんの約5%が遺伝性で、*BRCA1*、*BRCA2* 遺伝子の変異を持つと、約80%が発症するといわれている。乳がんは一般的に10年以上かけて非浸潤がんから浸潤がん、転移がんへと進行していく。乳がんの特徴として、発生の早い段階から目に見えない転移が存在することから、局所の治療ではなく全身を対象とした治療が求められるようになってきている^{(1), (2)}。

2013年には年間約8万人の女性が新たに乳がんと診断され、女性の部位別のがんで乳がんによる死亡数はすべてのがんの中で第5位(2017年)である⁽³⁾。

3) 病期

乳がんの病期(ステージ)はがんの大きさ、リンパ節への転移の状況、他の臓器に転移しているか、などをもとに、0期(非浸潤がん)、I期(浸潤癌/早

(注57) https://www.kango-roo.com/ki/image_288/ を元に著者作成

期)、II期(浸潤癌/早期)、III期(浸潤癌/局所進行)、IV期(転移・再発)に分類される。II期、III期は、がんの大きさとリンパ節転移の状態によってさらにIIA、IIB、IIIA、IIIB、IIICに分けられる。また、HER2タンパク質、ホルモン受容体などの情報もその後の治療方針の決定にとって重要である⁽⁴⁾。

4) 治療

乳がんの治療は、手術、放射線治療、薬物療法があり、病期によりそれらを組み合わせて治療が行われる。0期の場合は乳房切除、I期、II期の場合は乳房切除と手術前に薬物療法を実施する場合があります、III期では手術の前に薬物療法を行い、その後乳房切除リンパ節の切除が行われ、IV期は主に薬物療法により治療される。0期からIII期では手術後に放射線治療、薬物療法がおこなわれる^{(2), (5)}。乳がんは初期の段階から一部は既に全身に広がっているという考えが一般的になり、必要な部分を切除し、放射線療法、薬物療法が併用される⁽⁶⁾。

5) 薬物療法

HER2 (3.9 (1) 項) 陰性の乳がんの場合は、ホルモン療法と化学療法(ホルモン療法や分子標的治療薬以外の従来からの抗がん薬による治療)が選択され、HER2陽性乳がんの場合にはそれに合わせて分子標的治療薬が用いられる。また、HER2陰性で、ホルモン受容体陰性の場合には化学療法が選択される。化学療法薬としてはアントラサイクリン系の薬(ドキシソルビシンなど)、タキサン(パクリタキセルなど)、およびそれらの併用、ホルモン療法としてはタモキシフェン、アロマターゼ阻害薬(アナストロゾールなど)、LH-RHアゴニスト(リュプロレリンなど)などが用いられる。分子標的薬ではトラスツズマブ、ラパチニブ(HER1/HER2チロシンキナーゼ阻害薬)なども用いられる^{(2), (6)}。

6) 生存率

我が国の乳がんの病期別の5年相対生存率が全がん協から発表されている。それによると2007-2009年の乳がんの5年相対生存率は、病期I、II、III、IVでそれぞれ、100.0%、96.0%、80.8%、37.1%となっている⁽⁷⁾。

参考・引用文献

(1) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院乳腺外科、乳腺・腫瘍内科、他 編著「最先端治療乳がん」第1章 p14-20 株式会社法研 (2016)

- (2) 杉江知治:「入門腫瘍内科学」II各論6乳がん p179-182 編集「入門腫瘍内科学」編集委員会 編集委員長 田村和夫 篠原出版新社 (2009)
- (3) 出展:国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」
- (4) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院乳腺外科、乳腺・腫瘍内科、他 編著「最先端治療乳がん」第1章 p30-33 株式会社法研 (2016)
- (5) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院乳腺外科、乳腺・腫瘍内科、他 編著「最先端治療乳がん」第1章 p34-35 株式会社法研 (2016)
- (6) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院乳腺外科、乳腺・腫瘍内科、他 編著「最先端治療乳がん」第1章 p55-67 株式会社法研 (2016)
- (7) 全がん協生存率 <http://www.zengankyo.ncc.go.jp/etc/seizonritsu/seizonritsu2009.html> (2018.10.11 検索)

参考

斉藤光江:「講義録 腫瘍学」第II章乳腺腫瘍 p96-101 編集 高橋和久 Medical View 社 (2009)

(5) 前立腺がん

1) 前立腺について

前立腺は膀胱の下にあり、尿道を囲んでおり、尿道周囲が移行域(内腺)、その周りの中心域、辺縁域(外腺)の3つにわかれ、大きさは4cm程度のクルミのような形をした臓器で精液の一部に含まれる前立腺液を作っている(図1.3-5)。前立腺液には前立腺上皮などで産生されるPSAという糖タンパク質が含まれており、PSAは健常人や前立腺の良性疾患でも検出されるが、前立腺がんの患者血清中では高濃度に検出される⁽¹⁾。

2) 前立腺がんについて

前立腺がんはほとんどが辺縁域に発生し進行がゆっくりしており、60歳以後、加齢とともに増加する。人種によって発症率が異なり、また家族性の発生が認められることから遺伝的要因の関与がうかがえる⁽²⁾。肥満はリスク因子と考えられており、食生活でも脂肪やタンパク質の取りすぎはリスクを高めるとされている。一方で、トマトや大豆製品との負の相関も言われている。前立腺がんはアンドロゲン

(男性ホルモン) 依存性のがんであり大部分が腺がん、比較的早期の段階から、骨、リンパ節に転移しやすい⁽¹⁾。なお、前立腺肥大症とは全く異なる病気で、尿の出方が悪い、トイレが近いなどの症状は類似している。

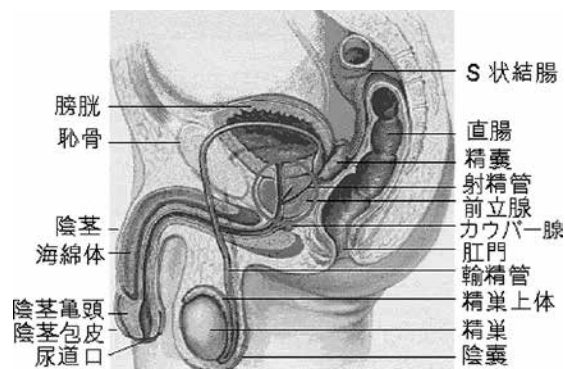


図 1.3-5 前立腺とその周辺臓器 (注 58)

2013 年には年間約 7.5 万人の男性が新たに前立腺がんと診断され、男性の部位別のがんで前立腺がんによる死亡数はすべてのがんの中で第 6 位 (2017 年) である⁽³⁾。

3) 病期

前立腺がんの病期は、がんの大きさ、リンパ節への転移の有無、遠隔転移の有無によって分類される。がんが前立腺の中にとどまっている場合、がんが前立腺の被膜を破って周辺の組織・臓器にまで及んでいる場合、膀胱、尿道、直腸などにまで広がっているかどうか、リンパ節への転移の有無や離れた臓器への転移がある場合、などにより分類される。また、通常体の細胞はきれいな配列を描くが、がん細胞は組織構造がくずれていることから、がんの悪性度の指標としてがん組織の構造が正常な組織とどの程度異なるかによって分類される⁽⁴⁾。

4) 治療

前立腺がんの治療はがんが余命に大きな影響がない場合は経過観察を行う場合があり、それ以外は、手術、放射線療法、内分泌療法、化学療法^(注 59)などが用いられる。前立腺がんは男性ホルモン依存的に増殖するので、内分泌療法が有効で、また放射線による治療も効果が高い一方で、化学療法は効きにくいといわれている^{(2), (5)}。

(注 58) ウィキペディア https://ja.wikipedia.org/wiki/%E7%B2%BE%E5%B7%A3#/media/File:Male_reproductive_system_lateral_ja.png 作成者: Nesnad (2019.02.21 検索) を元に著者作成、赤丸部分が前立腺

(注 59) ホルモン療法や分子標的治療薬以外の従来からの抗がん薬による治療

5) 薬物療法

内分泌療法は手術、放射線治療が難しい場合に行われ、前立腺がんは精巣、副腎から産生されるアンドロゲン (男性ホルモン) の刺激によって増殖することから、アンドロゲンの分泌や作用を抑える LH-RH アゴニスト、抗アンドロゲン薬などが使用され、約 80% 以上の症例で薬に反応しがんが抑制されるが、数年のうちに一度抑えられたがんが再び増殖することが多い。化学療法は内分泌療法が効かなくなったがんに対して行われ、ドセタキセル (タキサン系の薬) などが治療に用いられる^{(2), (6)}。

6) 生存率

我が国の前立腺がんの病期別の 5 年相対生存率が全がん協から発表されている。それによると 2007-2009 年の前立腺がんの 5 年相対生存率は、病期 I、II、III、IV でそれぞれ、100.0 %、100.0%、100.0%、63.7% となっている⁽⁷⁾。

参考・引用文献

- (1) 赤倉功一郎:「よくわかる最新医学 前立腺がん」第 1 章 p10-19 主婦の友社 (2015)
- (2) 赤座英之:「入門腫瘍内科学」II 各論 9 泌尿器 3 前立腺がん p 201-205 編集「入門腫瘍内科学」編集委員会 編集委員長 田村和夫 篠原出版新社 (2009)
- (3) 出展: 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」
- (4) 赤倉功一郎:「よくわかる最新医学 前立腺がん」第 2 章 p40-43 主婦の友社 (2015)
- (5) 赤倉功一郎:「よくわかる最新医学 前立腺がん」第 3 章 p54-55 主婦の友社 (2015)
- (6) 赤倉功一郎:「よくわかる最新医学 前立腺がん」第 3 章 p92-113 主婦の友社 (2015)
- (7) 全がん協生存率 <http://www.zengankyo.ncc.go.jp/etc/seizonritsu/seizonritsu2009.html> (2018.9.27 検索)

参考

和久本芳彰:「講義録 腫瘍学」第 II 章泌尿器系腫瘍、編集 高橋和久、Medical View 社 (2009)

(6) 脾臓

1) 脾臓について

脾臓は大きさが 15cm ほどの臓器で、体に向かって

みた場合、左側が大きく右側が細い形をしており、左側の大きい部分は膵頭部と呼ばれ十二指腸に囲まれており、右側の細い部分は膵尾部と呼ばれ脾臓に接している。膵臓は膵液と呼ばれる消化酵素を含む液を産生し、膵臓の中にはそれらを十二指腸まで運ぶ膵管が走っている。膵管は十二指腸に合流する前に、胆のうから流れてくる胆汁を運ぶ胆管と合流し、十二指腸へ至る（図 1.3-6）。また、膵臓の中にはランゲルハンス島と呼ばれる小さな組織が散在しており、インスリン、グルカゴンを産生し、それらは血中へ放出され、血糖値が制御される⁽¹⁾。

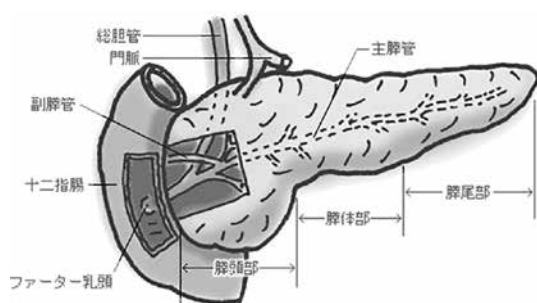


図 1.3-6 膵臓の構造 (注 60)

2) 膵がんとその分類

膵がんのほとんどは膵液を流す膵管に発生し浸潤性の膵管がんであり、胃の裏側の部分に存在することからがんが発生しても症状が出にくく早期の発見は難しいといわれている。部位別のがん死亡率は男性で第5位、女性で3位（2016年）で、罹患数と死亡数がほぼ等しく膵がんの生存率が低いことを反映している。病因となる環境因子、遺伝因子などは不明な部分が多いが、喫煙は膵がんの重要な危険因子である^{(1), (2)}。

2013年には年間約3.5万人が新たに膵がんと診断され、部位別のがんで膵がんによる死亡数はすべてのがんの中で第4位（2017年）である⁽³⁾。

3) 病期

膵がんの病期はがんの大きさと、リンパ節、および他の臓器への転移があるかどうかによって決定され、0期、IA期、IB期、IIA期、IIB期、III期、IV期に分類される。膵がんの診断には超音波内視鏡、造影剤を用いた造影CT、造影MRIやPETが用いられる⁽⁴⁾。

4) 治療

膵がんの治療は造影CT、造影MRIなどを用いて膵がんの範囲が調べられ、手術で切除可能か否かが決められる。切除不可能の場合は抗がん剤による治療と放射線による治療が行われる⁽⁴⁾。膵がんを手術で取り除いたのちも術後の補助化学療法を受けることにより効果が認められている⁽⁵⁾。

5) 薬物療法

術後の補助化学療法としては、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（S-1）や手術ができない場合にはフルオロウラシル+ロイコボリン、オキサリプラチンやゲムシタビン、タキサン系薬物が使用される⁽⁵⁾。

6) 生存率

我が国の膵がんの病期別の5年相対生存率が全がん協から発表されている。それによると2007-2009年の膵がんの5年相対生存率は、病期I、II、III、IVでそれぞれ、41.9%、18.3%、5.9%、1.2%となっている⁽⁶⁾。

参考・引用文献

- (1) 島田和明 奥坂拓志 池田公史 監修：「国立がん研究センターの肝・胆・膵がんの本」基礎知識 5 p16-18 小学館（2018）
- (2) 佐藤 温：「入門腫瘍内科学」II 各論 1 消化管 2 肝・胆・膵 3 膵がん p163-166 編集「入門腫瘍内科学」編集委員会 編集委員長 田村和夫 篠原出版新社（2009）
- (3) 「出展」国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」
- (4) 島田和明 奥坂拓志 池田公史 監修：「国立がん研究センターの肝・胆・膵がんの本」第4章 p86-89 小学館（2018）
- (5) 島田和明 奥坂拓志 池田公史 監修：「国立がん研究センターの肝・胆・膵がんの本」第4章 p100-103 小学館（2018）
- (6) 全がん協生存率 <http://www.zengankyo.ncc.go.jp/etc/seizonritsu/seizonritsu2009.html> (2018.10.11 検索)

参考

阪本良弘、小菅智男：「講義録 腫瘍学」第II章肝・胆・膵腫瘍 p116-123 編集 高橋和久、Medical View 社（2009）

(注 60) オリナス株式会社 <https://www.onaka-kenko.com/various-illnesses/pancreas/function.html> (2018.10.08 検索) より

(7) 肝がん

1) 肝臓の形

肝臓は腹部の右、上方にあり、左右に分かれていて、右が大きく左が小さい三角形の形をした臓器で、成人の場合 1200g ほどの大きさがある。肝臓は血液を大量に蓄えた臓器で、胃、腸からの血管である門脈と大動脈から枝分かれした肝動脈で血液が運ばれてくる。これらの血液は肝臓の細胞に栄養素や酸素を供給し、肝静脈という血管を通じて肝臓から送り出される。また、肝臓には血管のほかに、胆管という管があり、胆管は肝臓の細胞が作る胆汁という消化液が流れ、十二指腸へ胆汁を流す。その途中に胆のうがあり、胆汁を一時的に貯蔵し、食物が十二指腸を通過する際に胆汁を分泌し消化を助ける働きがある⁽¹⁾ (図 1.3-7)。

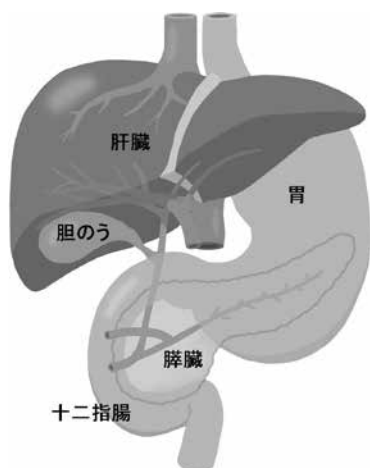


図 1.3-7 肝臓と周辺臓器の構造 (注 61)

2) 肝がんとその分類

肝臓のがんは肝臓に発生した原発性肝がん、と他の臓器のがんが転移した転移性の肝がんに分けられる。このうち、原発性肝がんは約 90% が肝臓の細胞ががんになった肝細胞がんで、約 5% が肝内の胆管がんである。肝細胞がんはほとんどが肝硬変や、B 型肝炎や C 型肝炎などの慢性肝疾患に合わせて発症することが多い。ウイルスが持続感染することで肝臓に炎症が持続し、その間に遺伝子の突然変異が生じることが肝がんの発生に重要であると考えられている⁽¹⁾。日本では、肝細胞がんの約 60% が C 型肝炎ウイルス、また約 15% が B 型肝炎ウイルスの持続感染による。肝細胞がんは肝細胞に類似した形を持ち、しばしば、門脈や肝静脈に浸潤する。肝臓は他の臓器のがんが転移してくる転移性の肝がんが多く、特に元のがんが消化器系のがんの場合は、それらの臓器からがん細胞が血液に乗って

流れてきて、肝臓だけに転移することも多い。一方、乳がん、肺がんなどはいったんがん細胞が全身に移行したのちに、肝臓に転移する場合が多く、転移性の肝がんの場合は治療方法が異なることがある⁽²⁾。

2013 年には年間約 13 万人が新たに肝がんと診断され、部位別のがんで肝がんによる死亡数はすべてのがんの中で第 5 位 (2017 年) である⁽³⁾。

3) 病期

肝がんの病期 (ステージ) はがんの大きさ、がんの数、血管への浸潤とリンパ節への転移およびがんが肝臓内にとどまっているのかまたは他の臓器まで広がっているのかにより、ステージ I、II、III、IVA、IVB の 5 段階に分類される⁽⁴⁾。

4) 治療

肝細胞がんの治療は、肝臓の障害の程度、がんの数、大きさによって、手術によりがんを切除する、あるいは体外から針を刺してがんを局所的に壊死させる、あるいはがんに栄養を運んでいる肝動脈の血管をふさぐことでがん細胞への栄養を断つ、などの方法が用いられる。がんの数が 4 個以上存在する場合には抗がん薬による治療も実施される^{(2), (4)}。

5) 薬物療法

経口薬であるソラフェニブはがん細胞の増殖に関するシグナル伝達を抑制し、がん増殖にかかわる血管新生を阻害することによりがんの増殖を抑える。最近ではマルチキナーゼ阻害作用のあるレンパチニブなども登場している⁽⁵⁾。

6) 生存率

我が国の肝がんの病期別の 5 年相対生存率 が全がん協から発表されている。それによると 2007-2009 年の肝がんの 5 年相対生存率は、病期 I、II、III、IV でそれぞれ、59.6%、35.6%、14.0%、1.9% となっている⁽⁶⁾。

参考・引用文献

- (1) 島田和明 奥坂拓志 池田公史 監修:「国立がん研究センターの肝・胆・膵がんの本」基礎知識 1 p8-11 小学館 (2018)
- (2) 古瀬純司:「入門腫瘍内科学」II 各論 1 消化管 2 肝・胆・膵 1 原発性肝がん p155-158 編集「入門腫瘍内科学」編集委員会 編集委員長 田村和夫 篠原出版新社 (2009)

(注 61) https://www.kango-roo.com/ki/image_264/ を元に著者作成

- (3) 「出展」国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」
- (4) 島田和明 奥坂拓志 池田公史 監修：「国立がん研究センターの肝・胆・膵がんの本」第2章 p36-39 小学館 (2018)
- (5) 島田和明 奥坂拓志 池田公史 監修：「国立がん研究センターの肝・胆・膵がんの本」第2章 p50-51 小学館 (2018)
- (6) 全がん協生存率 <http://www.zengankyo.ncc.go.jp/etc/seizonritsu/seizonritsu2009.html> (2018.10.11 検索)

参考

阪本良弘、小菅智男：「講義録 腫瘍学」第II章 肝・胆・膵腫瘍 p116-123 編集 高橋和久 Medical View 社 (2009)

(8) 白血病

1) 血液細胞について

血液の中には、赤血球、血小板、白血球などの血液細胞が存在し、そのうち、白血球は体内に侵入した細菌、ウイルスなどを除去し、赤血球は酸素を運び、血小板は傷を負った時の出血を止める働きがある。これらの血球は骨の中、骨髄という部分で造血幹細胞^(注62)と呼ばれる細胞から作られる。造血幹細胞のうち骨髄系幹細胞からは赤血球、血小板や好中球、好酸球などの顆粒球、単球などが作られ、リンパ系幹細胞からはリンパ球が作られる(図1.3-8)。白血球にはリンパ球、単球、顆粒球などが含まれ、リンパ球にはさらにT細胞、B細胞などが存在する⁽¹⁾。

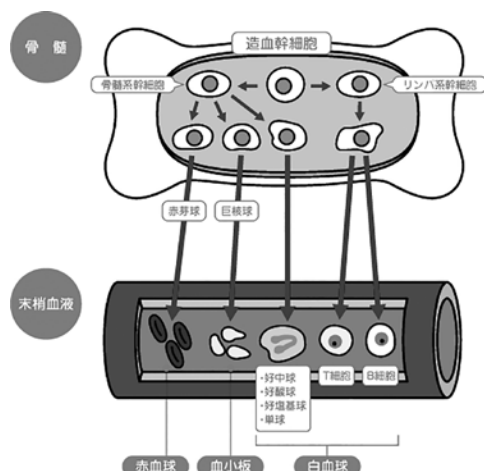


図1.3-8 血液細胞のできる仕組み^(注63)

(注62) すべての血液細胞のもとになる細胞

(注63) 日本新薬株式会社 <http://www.nippon-shinyaku.co.jp/healthy/mds/about.html> (2018.10.18 検索) より

2) 白血病とは

白血病は、遺伝子の変異により骨髄中の未熟な白血球が自律的に増殖するようになったがんであるが、急性白血病では、がん化は造血幹細胞で起こり、分化^(注64)、成熟が停止した白血病細胞が骨髄中で急速に増加していく。慢性白血病では分化、成熟機能は保持しているもののゆっくりと自律的に増殖する⁽¹⁾。急性白血病、慢性白血病は細胞の由来によって、リンパ性と骨髄性に分類され、急性リンパ性白血病が全体の約20%、急性骨髄性白血病が約70%、慢性骨髄性白血病が約10%を占め慢性リンパ性白血病は少ない⁽²⁾。

急性リンパ性白血病はリンパ球が成熟する前に何らかの原因で細胞の受容体、遺伝子発現にかかわる因子、細胞死にかかわる分子に異常が生じ、増殖を始めることで発症する。主に、6歳以下の小児に発症し、成人では急性白血病の約20%を占め病状の進行が早い。10歳以下の小児では約80%が治癒するが、成人の長期生存率は約40%で、年齢が高くなると治療成績は低下する。フィラデルフィア染色体(1.2(2)項)がみられるのは急性リンパ性白血病の約25%を占めている⁽³⁾。急性骨髄性白血病は好中球などの顆粒球に分化する前の未熟な血液細胞の骨髄芽球^(注65)に何らかの遺伝子異常が起きて発症するが、原因は明らかになっていない。急性骨髄性白血病は病状の進行が速く、急激に悪化する。40歳を過ぎると発症の頻度が上がり、男性の方が女性より若干多い⁽⁴⁾。慢性リンパ性白血病は成熟した異常リンパ球がゆっくりと増加してゆき、増殖の場は主に骨髄で末梢血にがん細胞が出現し、正常な白血球が低下する⁽⁵⁾。慢性骨髄性白血病は造血幹細胞に異常が起こり、主に好中球系の細胞が増加することで発症し、ゆっくりと進行し、初期にはほとんど症状がない。発症原因は、フィラデルフィア染色体が生じた結果チロシンキナーゼの活性が高まり細胞が異常増殖することによる⁽⁶⁾。

3) 病期

急性白血病のばあいには全身に白血病細胞が広がっているため、病期による分類は行われない。治療の方針を決定するためにはどういう白血病細胞がどの程度存在しているのか、またどういう染色体異常が存在するのかが重要になる⁽⁷⁾。慢性白血病の場合、病状はゆっくり進むことが多く、病期は血液中のリンパ球

(注64) 生物の細胞が分裂増殖し、成長する間に互いに特殊な構造や機能に変化する現象

(注65) 造血幹細胞から白血球の顆粒球(大多数は好中球)への分化の過程の1段階にある細胞

数、リンパ節の腫れ、肝臓、脾臓の腫れ、ヘモグロビン濃度、血小板数などによって分類される⁽⁸⁾。慢性骨髄性白血病では、病期は慢性期、移行期、急性転化期の3つに分けられる。慢性期では白血球数と血小板数が増加してゆき、移行期では白血病細胞の増殖が盛んになり、芽球と呼ばれる未成熟な細胞が増加する。急性転化期では、骨髄、血液中で芽球が急速に増加し、急性白血病に類似した状態になる⁽⁶⁾。

4) 治療

急性リンパ性白血病の治療は化学療法が中心となるが、フィラデルフィア染色体の有無と、年齢により異なる。フィラデルフィア染色体陽性の場合には化学療法+分子標的薬のイマチニブ、陰性の場合には年齢により異なるが、化学療法による治療が行われる。急性骨髄性白血病の治療は年齢（65歳未満）、および全身状態により治療法が異なる。化学療法による治療が中心で、まず、白血病細胞の減少をはかるために行う治療と、白血病細胞の根絶をはかる治療とに分けられる⁽⁹⁾。慢性リンパ性白血病の治療は、初期に治療を行っても生存期間は伸びず、完全に治癒することは難しい。化学療法が中心で、分子標的薬を使用するか、多剤併用療法がおこなわれる。また、場合によっては造血幹細胞移植も行われる。慢性骨髄性白血病の治療は分子標的薬による治療が中心となる。イマチニブ、第2世代のチロシンキナーゼ阻害薬（ダサチニブなど）が用いられる。病期が進行した場合には造血幹細胞移植なども実施されることがある⁽¹⁰⁾。

5) 薬物療法

急性リンパ性白血病の治療は化学療法による治療が一般的で、ビンクリスチン、ダウノルビシン、シクロホスファミド、プレドニゾロンなどの多剤併用が一般的でフィラデルフィア染色体陽性の場合にはイマチニブが併用される⁽³⁾。急性骨髄性白血病の治療はアントラサイクリン+シタラビンにより白血球の減少をはかり、その後、シタラビンによる治療が行われる。また、CD33分子が陽性の場合にはそれを標的とした分子標的治療薬による治療も行われる⁽⁴⁾。慢性リンパ性白血病の治療は化学療法が中心で、抗がん薬のフルダビン+シクロホスファミド、分子標的薬のリツキシマブなどが使用される⁽⁵⁾。慢性骨髄性白血病の治療は、慢性期の場合、イマチニブなどの分子標的薬による治療が行われ、移行期にはさらに異なる分子標的薬による治療が行われる。また、急性転化期には分子標的薬と化学療法による治療も行われる⁽⁶⁾。

6) 病気の経過と見通し

急性リンパ性白血病の治療は、10歳以下の小児の場合は80%以上で得られているが、成人の場合は40%程度で、年齢が高くなるにつれて治療成績は低下する⁽³⁾。急性骨髄性白血病の場合、65歳未満の場合は5年生存率が30~40%と高く、治癒が期待されるがんであるが、高齢者の場合は病気の経過は良くないといわれている⁽⁴⁾。慢性リンパ性白血病は完全に治癒することは難しいものの、病状がゆっくり進行することが多く、長期生存が可能であるといわれている。慢性骨髄性白血病の場合、イマチニブの出現により、5年生存率が89%にまで引き上げられたが、イマチニブ耐性への対応が課題になっている⁽⁶⁾。

参考・引用文献

- (1) 小澤敬也、翁 家国：「血液のがんといわれたら…」第1章 p12-17 株式会社保険同人社（2014）
- (2) 杉本耕一：「講義録 腫瘍学」第II章造血器悪性腫瘍 p162 編集 高橋和久 Medical View 社（2009）
- (3) 大西一功：「入門腫瘍内科学」II各論13造血器1リンパ系腫瘍C急性リンパ性白血病 p233-235 編集「入門腫瘍内科学」編集委員会 編集委員長 田村和夫 篠原出版新社（2009）
- (4) 直江知樹：「入門腫瘍内科学」II各論13造血器2骨髄系腫瘍C急性骨髄性白血病 p240-243 編集「入門腫瘍内科学」編集委員会 編集委員長 田村和夫 篠原出版新社（2009）
- (5) 青木完夫：「入門腫瘍内科学」II各論13造血器1リンパ系腫瘍A悪性リンパ腫 慢性リンパ性白血病 p225-228 編集「入門腫瘍内科学」編集委員会、編集委員長 田村和夫 篠原出版新社（2009）
- (6) 水木満佐央、金倉 譲：「入門腫瘍内科学」II各論13造血器2骨髄系腫瘍D慢性骨髄性白血病 p244-245 編集「入門腫瘍内科学」編集委員会 編集委員長 田村和夫 篠原出版新社（2009）
- (7) 小澤敬也、翁 家国：「血液のがんといわれたら…」第2章 p37-41 株式会社保険同人社（2014）
- (8) 小澤敬也、翁 家国：「血液のがんといわれたら…」第4章 p75-85 株式会社保険同人社（2014）
- (9) 小澤敬也、翁 家国：「血液のがんといわれたら…」第2章 p42-53 株式会社保険同人社（2014）

(10)小澤敬也、翁 家 国：「血液のがんといわれたら…」第4章 p85-93 株式会社保険同人社 (2014)

(9) 悪性リンパ腫

1) 悪性リンパ腫とは

白血球の一種である成熟したリンパ球（Bリンパ球、Tリンパ球、NK細胞）がリンパ節等でがん化し増殖するものが悪性リンパ腫で、ホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫に大きく分けられ、後者はさらに細かく分類されている。発症の原因は明らかになっていないが、細胞の遺伝子に何らかの変異が生ずることによりがん遺伝子が活性化して発症すると考えられている。悪性リンパ腫の進行の速さは様々で、一般に進行が速い場合は悪性度が高く、1年間かけて腫瘍が大きくなり自然に小さくなる場合や、数週間で死亡に至るような進行の速いものもある。我が国ではホジキンリンパ腫は約10%で非ホジキンリンパ腫が大多数を占めている。非ホジキンリンパ腫は細胞の成熟度とB細胞由来、T細胞/NK細胞由来などによりさらに細かく分類されおり、病気の進行の速いバーキットリンパ腫、急性リンパ性白血病/リンパ芽球性リンパ腫などの疾患から進行が遅く年単位ですすむ濾胞性リンパ腫、慢性リンパ性白血病などの疾患まで多様で、治療の方法も異なる^{(1), (2)}。

2) 病期

悪性リンパ腫の病期はⅠ期、Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期に分類され、Ⅰ期はリンパ腫が1か所に限定されている場合、Ⅱ期は2か所以上のリンパ節にリンパ腫がある場合、Ⅲ期は横隔膜の両側にある場合、Ⅳ期は広範囲に浸潤している場合で進行具合によって治療方法やその後の状況が変わってくるので病期を正確に把握することは重要である^{(1), (3)}。

3) 治療

悪性リンパ腫の治療は主に、複数の抗がん薬の併用と放射線治療が行われる。ホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫で治療法が異なるが、ホジキンリンパ腫は主にリンパ節に発生し、治療後の経過が良好で、抗がん薬による治療と放射線療法の効果が高い悪性リンパ腫である。非ホジキンリンパ腫のうちB細胞性リンパ腫は約半数で治癒が期待でき、T細胞、NK細胞リンパ腫の場合は治療が難しく治癒は20%程度である⁽⁴⁾。

4) 薬物療法

ホジキンリンパ腫ではドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジンが併用され、合わせて放射線療法も行われる^{(1), (2)}。非ホジキンリンパ腫ではシクロフォスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、ステロイドによる治療（CHOP療法）と場合によりリツキシマブも併用される^{(1), (2)}。その内、B細胞性リンパ腫は悪性リンパ腫全体の30~40%を占め、中悪性度リンパ腫の代表的なもので、CD20というタンパク質が細胞表面に存在することからリツキシマブとCHOP療法を併用した治療法が標準治療になっている⁽⁴⁾。濾胞性リンパ腫はB細胞性リンパ腫について頻度が高いが、増殖がゆっくりで抗がん薬の効果は得られにくく、治療後10年を経て再発する例もある。病期Ⅰ、Ⅱ期の場合は放射線単独治療またはリツキシマブ+CHOP療法と放射線療法の併用で、病期Ⅲ、Ⅳ期の場合はリツキシマブ+CHOP療法などが行われる⁽⁴⁾。T細胞/NK細胞腫瘍ではCHOP療法により治療されるが効果は限定的である⁽⁴⁾。

参考・引用文献

- (1) 杉本耕一：「講義録 腫瘍学」第Ⅱ章造血器悪性腫瘍 p166-168 編集 高橋和久、Medical View社（2009）
- (2) 青木完夫：「入門腫瘍内科学」Ⅱ各論13造血器1リンパ系腫瘍A悪性リンパ腫 慢性リンパ性白血病 p225-230 編集「入門腫瘍内科学」編集委員会 編集委員長 田村和夫 篠原出版新社（2009）
- (3) 小澤敬也、翁 家 国：「血液のがんといわれたら…」第5章 p106 株式会社保険同人社（2014）
- (4) 小澤敬也、翁 家 国：「血液のがんといわれたら…」第5章 p96-125 株式会社保険同人社（2014）

(10) 多発性骨髄腫

1) 多発性骨髄腫とは

白血球の一種で抗体を産生する形質細胞が悪性化したがん、モノクローン性の免疫グロブリン（Mタンパク）が大量に産生される。発症の原因ははっきりしていないが、染色体の異常などが知られている。骨髄腫細胞は骨髄で増殖し、破骨細胞^(注66)や間質の細胞と

(注66) 古くなった骨を壊す働きをもつ細胞

相互作用することによりがんの増殖、骨吸収^(注67)を引き起こす。正常な血液細胞の産生が妨げられるために、貧血や感染症にかかりやすくなり、Mタンパクが大量に作られるために腎障害や、骨吸収の促進によって血中にカルシウムがとけ出すことから高カルシウム血漿や骨折などが引き起こされる^{(1), (2)}。

2) 病期

血清中のアルブミン濃度と β_2 ミクログロブリンの濃度によりI～III期に分けられ、血清アルブミンの値が低い場合や、 β_2 ミクログロブリンの値が高い場合は、経過が良くないと考えられている。International Staging System (ISS) による分類は表 1.3-1 の通りである^{(1), (2)}。

表 1.3-1 ISS による病期の分類

病期 I	血清 β_2 ミクログロブリン < 3.5mg/L 血清アルブミン $\geq$ 3.5g/dL
病期 II	I でも III でもないもの
病期 III	血清 β_2 ミクログロブリン $\geq$ 5.5mg/L

3) 治療

病期の分類を行ったうえで、治療せずに経過観察するか治療を行うかが決められる。一般的には病期の II

(注 67) 骨は常に一部が壊され同時に形成されているが、この壊されることをいう

で治療が行われるが、骨変化と痛みなどがある場合には病期 I から治療が行われる⁽²⁾。

4) 薬物療法

病期によらずに長期生存ができるが治癒は期待できないと考えられており、治療は薬物療法が中心で、メルファランとプレドニゾロンとの併用、ビンクリスチン+ドキシソルビシン+デキサメタゾンの併用と自家末梢血幹細胞移植が行われてきた^{(1), (3)}。近年ではプロテアソーム阻害薬のボルテゾミブや免疫調節薬のサリドマイドなどの治療薬も用いられ、自家末梢血幹細胞移植を行わない場合はメルファランとプレドニゾロンにボルテゾミブの併用、行う場合にはボルテゾミブにデキサメタゾンの併用が行われることが多い⁽²⁾。

参考・引用文献

- (1) 矢野寛樹、飯田真介：「入門腫瘍内科学」II 各論 13 造血器 1 リンパ系腫瘍 B 多発性骨髄腫 p229-232 編集「入門腫瘍内科学」編集委員会 編集委員長 田村和夫 篠原出版新社 (2009)
- (2) 小澤敬也、翁 家国：「血液のがんといわれたら…」第 6 章 p130-142 株式会社保険同人社 (2014)
- (3) 杉本耕一：「講義録 腫瘍学」第 II 章造血器悪性腫瘍 p168 編集 高橋和久 Medical View 社 (2009)

2 | がん研究・治療

2.1 がん研究・治療の変遷

がんはいつごろから出現したのだろうか？エジプトではミイラから骨肉腫が発見され、古代にガンが存在したといわれているが⁽¹⁾、同じエジプトで、紀元前2600年頃、エジプトのインホテブによる乳房に存在するしこりについての記録があると報告されている⁽²⁾。また、ペルーでは1000年前のミイラから悪性腫瘍（がん）が発見されたという報告がある⁽³⁾。紀元前1715年には発疹チフスが猛威を振るい、紀元前12世紀には天然痘が流行し、がんは歴史の中から消えてしまうが約2000年後の紀元440年頃になってギリシャの歴史家ヘロドトスによってがん／腫瘍の記述が復活したとされている⁽⁴⁾。ところが、最近、南アフリカのスワートクランズ洞窟で発掘された約170万年前のヒトの骨のマイクロCT画像から骨肉腫の存在が確認された。がん発症は人類進化の歴史の中で極早い段階からヒトの体内にプログラムされていると報告されている⁽³⁾。

(1) 手術とX線

がん治療の歴史を振り返ってみると、1846年に麻酔技術が確立され、1900年ころまでには石炭酸による消毒と、エーテルによる麻酔を使用することにより、がんを外科手術で切除することが盛んに実施されるようになってきた⁽⁵⁾。たとえば、乳がんでは、脇の下のリンパ節をすべて取り除く手術によりがんを根治させようとする治療法が1882年にウィリアム・ハルステッド（William Stewart Halsted）によりおこなわれたが、がんは必ずと言ってよいほど再発した。その原因は、手術ではもはや取り除けない目に見えない微小ながん転移が生じているためであった。ハルステッドの手術方法は20世紀の半ばまで、乳がんの最適な治療法として採用されてきたが⁽⁶⁾、今日ではこのような手術は実施されておらず、乳がん患者は最小限の乳がんの除去の後に放射線療法を受けるのが一般的になってきている⁽⁵⁾。

同じころ（1895年）、ウィルヘルム・レントゲン（Wilhelm Roentgen）によりX線が発見され、1898年にはマリー（Marie）とピエール・キュリー（Pierre Curie）夫妻はラジウムを発見し、数年後にゴールドバーグ（S.W. Goldderg）らによってラジウムを用いたがんの治療が世界で初めて実施された⁽⁶⁾。ところ

が、X線照射によって照射部位のがんは小さくなったにもかかわらず患者は転移したがんの増殖により死亡し、結局のところX線治療は局所のがんには有効であるもののすでに転移したがんにはほとんど効果がないということが明らかになってきた。

(2) 科学的知見の集積

紀元前5世紀のヒポクラテスの時代から19世紀の初めころまで、がんの原因は体液説で説明され、メランコリーについてのクラウディウス・ガレノス（Claudius Galen）の学説が受け入れられていた⁽⁷⁾。1775年にがんの発症に関して、パーシバル・ポット（Percivall Pott）により煙突の煤と陰嚢の扁平上皮がんの関連性が発見されたが、これは環境因子ががん発生に関与していることを示した最初の報告である⁽⁴⁾。また、ルドルフ・ウィルヒョウ（Rudolph Virchow）は1863年にがん組織に白血球が浸潤していることを最初に報告し、炎症とがんの関連を指摘している⁽⁶⁾。さらに、19世紀の終わりから20世紀にかけて、多くの科学的な知見が集積していった。ブラジル人のヒラリオ・ジ・ゴバイヤ（Hilario de Gouvea）は、1886年にがんに罹患する可能性が親から子へ遺伝的に伝わることを、網膜芽細胞腫の家系の調査で初めて報告している。それによると、父親が網膜芽細胞腫であった7人の子供のうち2人が同じがんに罹患した⁽⁶⁾。しかしながら、この原因が解明されるまでにはさらに80年ほど待たねばならなかった（1.2（2）項）。また、ペイトン・ラウス（Peyton Rous）はトリにがんを発生させるウイルス（ラウス肉腫ウイルス）を発見し（1911年）、ある種のがんは感染によって発生するということを提唱した⁽⁸⁾。一方、1915年には日本人研究者の山極勝三郎と市川厚一はコールタールをウサギの耳に塗布することによって化学物質ががんを発生させることを実験的に世界で初めて示したのである⁽⁹⁾（1.2（2）項）。時代は少し進んで、1928年、米国のゲルギオス・パパニコロウ（George Papanicolaou）は腔の細胞を顕微鏡で観察することにより、将来子宮頸がん罹患する可能性を予測できることに気がついた。この方法は、子宮頸管部の異常な細胞を検出することによりがん（子宮頸部がん）の発生前にその部分を手術により取り除くことでがんの発生を未然に防ぐことが可能になった現在のパップテストに発展している⁽¹⁰⁾。そして1950年ころ、喫煙と肺がんに関し

て、エルンスト・ヴィンダー (Ernst Wynder)、エバーツ・グラハム (Evarts Graham)、リチャード・ドール (Richard Doll) はタバコの喫煙が肺がん発生にとって重要な因子であることを報告している⁽⁶⁾。

(3) ホルモンとがん

1896年にジョージ・ビートソン (George Beatson) は、卵巣を摘出することにより乳がんが消失することを発見したが、この現象は一部の乳がんでは再現されるものの必ずしもすべての乳がんの治療法にはならなかった⁽¹¹⁾。当時はその理由がよくわからなかったが、エストロゲンが発見されたのはそれから30年ほど後の1929年、ドイツのアドルフ・ブーテナント (Adolf Friedrich Johann Butenandt)⁽¹²⁾と米国のエドワード・ドイジー (Edward Doisy)⁽¹³⁾によってである。そして、それからさらに30年ほど後の1958年に米国のエルウッド・ジェンセン (Elwood Jensen) によってエストロゲン受容体が同定され、乳がんにはエストロゲン受容体が発現している乳がんとしていない乳がんが存在することが明らかにされた⁽¹⁴⁾。しかし、ビートソンが発見した卵巣摘出による乳がんの消失にエストロゲンが関与しているか否かについては調べることができず、この現象の原因について明確な答えを得ることができなかった。一方で、1960年代に入るとエストロゲンと同様の作用を示す化合物が多数合成され、その中にエストロゲンの作用を抑える化合物が含まれていた。それらの化合物を用いることにより、ビートソンが発見した現象の謎の答えが得られたのである (3.7 (1) 項)。

ホルモンに応答して増殖するがんとして次に挙げられるのが前立腺がんである。1939年に米国のチャールズ・ハギンズ (Charles Huggins) は、前立腺がん患者の男性に女性ホルモンのエストロゲンを投与し男性ホルモンの作用を抑制することで、去勢した場合と同様に前立腺がんが縮小することを明らかにした^{(15), (16)}。この発見は、男性ホルモンの抑制による前立腺がんの治療の道を開いたというだけでなく化学物質でがんがコントロールできることを示した点について大きな意味があり、この発見以降、ある種のがんにたいするホルモン療法の潮流が形成された⁽⁶⁾。

(4) 化学療法の始まり

一方、1909年、ポール・エールリッヒ (Paul Ehrlich) はからだの免疫システムががんの発生を抑制するという「Immune Surveillance」という概念を仮説として提唱し、その後の免疫によるがん治療研究

に大きな影響を与えた⁽⁶⁾。さらに、エールリッヒは、当時ドイツで盛んになっていた染色技術に用いられていたアニリン化合物から梅毒の原因菌に特異的に結合する化合物サルバルサンを発見した。これらの化合物はエールリッヒにより「魔法の弾丸」⁽¹⁷⁾と呼ばれたが、エールリッヒは細菌を標的とした研究から最終的にはがんを標的にした研究にシフトして行き、がんに効く化合物を動物モデルを用いて探索し、化学療法と呼ばれる治療方法を初めて開始したのである。その中には初期のアルキル化薬と呼ばれる化合物も検討されたが、がんに効くようなものは得られなかった。

ナイトロジェンマスタードによって非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin Lymphoma) が治療されたのが第二次世界大戦のさなかで (1943年) あったが、その後米国のジョシア・グッドマン (Joshua L Goodman) とアルフレッド・ギルマン (Alfred Gilman) によりナイトロジェンマスタードに代表されるアルキル化薬がホジキンリンパ腫 (Hodgkin Lymphoma)、白血病などのがんの治療に使用された。その結果、これらの化合物でがんを治療すると効果は認められ症状が軽減またはほぼ消失したが、臨床的にコントロールされた状態は短い期間しか得られなかった⁽¹⁸⁾。

1947年に、米国のシドニー・ファーバー (Sidney Farber) とアメリカン・サイアナミッド社のイエラプラガダ・スバラオ (Yellapragada Subbarao)、ハリエット・キルティ (Harriett Kiltie) は代謝拮抗薬である葉酸類縁体のアミノプテリンを小児白血病治療に用いて、症状がほぼ消失し臨床的にコントロールされる状態を達成した。葉酸は細胞のDNA合成に必要な物質で、がん細胞は特に葉酸依存性が高くその過程を葉酸拮抗薬により阻害されるとがん細胞は死に至る。しかしながらこの臨床的にコントロールされた状態も長くは続かず、白血病は再び悪化する結果になった⁽¹⁹⁾。

ほぼ同じころ、ペニシリンの発見により微生物の培養口液から多様な抗菌薬のスクリーニングが行われていた。その中で、放線菌の産生する抗生物質の一つであるアクチノマイシンに抗がん活性があることが米国のセルマン・ワックスマン (Selman A. Waksman) により発見された。アクチノマイシンには数種類の類似化合物が存在するが、その中でアクチノマイシンD⁽²⁰⁾が全合成され、副作用は強かったもののX線との併用により白血病以外の固形がん初めて長期にわたって抗がん効果を示した⁽²¹⁾。

1953年には米国のロイ・ハーツ (Roy Hertz) とミン・チュウ・リ (Min Chiu Li) により、絨毛がんという胎盤のがん患者に葉酸拮抗薬が投与され、症状は

ほぼ消失し臨床的にコントロールされる状態が達成された。それにもかかわらず彼らはさらに副作用の強いメトトレキサートを患者に投与し続けたのである。一剤でも副作用の強い薬を二重に投与することにより重篤な副作用が出現したが、その後がんは再発しないという画期的な成果が得られ、成人の固形がんが完治するという最初の例となったのである⁽²⁶⁾。

(5) 米国の国立がん化学療法サービスセンター (Cancer Chemotherapy National Service Center : CCNSC)

米国では1937年に国立がん研究所法がルーズベルト大統領によって署名され、国立がん研究所 (National Cancer Institute : NCI) が設立され⁽⁶⁾、がん研究を国策として推進していくという体制が固まりつつあった⁽²²⁾。1950年代に入ると、米国では国立がん研究所に国立がん化学療法サービスセンターが設立され、抗がん薬探索プログラムが開始された⁽²³⁾。ここでは百万もの化学物質がスクリーニングされたが、その基礎となる薬の開発プロトコル、すなわち、統計分析、臨床試験のデザインから臨床試験の実施方法までが検討され、抗がん薬の探索研究に大きな影響を及ぼした。そこで確立された考え方は現在においても有用である^{(24), (25)}。

(6) 多剤併用療法とアジュバント療法

1950年頃には、マウスのL1210 (2.2項) 白血病システムを用いた薬剤のスクリーニングが頻繁に実施されていたが、L1210細胞は薬剤の探索に用いられるだけでなく、急性白血病のモデルとして白血病治療のためのプロトコル開発にも重要な役割を果たした。L1210細胞を移植されたマウスはたった1個の白血病細胞で白血病を発症し死に至るということが明らかになり⁽²⁷⁾、白血病治療の成否は治療開始時の白血病細胞数に依存するということがわかってきた。この知見から、白血病には多種類の抗がん薬を大量に投与するという治療法が一つの治療薬を投与するという方法より優れた治療効果を示すであろうということが米国のハワード・スキッパー (Howard E. Skippe) らによって明らかにされたのである⁽²⁸⁾。これらの結果を受けて、エミル・フライ (Emil Frei)、エミル・フライライク (Emil Freireich) らのNCI研究者は6-メルカプトプリンとメトトレキサートとの併用により小児白血病、成人の急性白血病の治療に成功し⁽⁶⁾、多剤併用療法の発展に結びつくことになった。そして、植物アルカロイドの一つである

ビンクリスチン (vincristine) が1960年頃に発見され、vincristine、amethopterin、6-mercaptopurine、prednisone (それぞれの薬剤の頭文字からVAMPと呼ばれた) 併用療法により、猛烈な副作用にもかかわらず小児白血病の緩解率は60%にも達し、1年以上生存する例も認められるようになった⁽²⁹⁾。また成人のがんであるホジキンリンパ腫でも同様に多剤併用療法 (MOMP⁽³⁰⁾ : nitrogen mustard、vincristine、methotrexate、prednisone、MOPP⁽³¹⁾ : nitrogen mustard、vincristine、procarbazine、prednisone) が実施され、著しい効果を示した^{(30), (32)}。こうして、1970年ころまでには、進行性のホジキンリンパ腫は薬剤で治療可能ながんになっていった⁽³³⁾。

しかしながら、外科療法と放射線療法のがんの治癒率は30%程度で、いわゆる微小ながん転移による再発は防ぐことができない、という考え方が1960年代から一般的になってきた。その中で副作用を低減し抗がん効果を最大にするために、抗がん薬と当時実施されていた外科療法や放射線療法との併用療法、アジュバント療法、が注目を集めるようになった。このころまでに局所の初期乳がん、大腸がんなどでは90%もの治癒率を示すようになったが、単独の治療では大部分が再発することから、外科療法、放射線療法に加えて化学療法の併用療法が検討されたのである。さらに、病期の進んだ進行がんでも同様に併用療法により微小な転移を抑えることによりがんの治癒が期待された⁽³⁴⁾。当時の外科療法は広範囲の乳房切除や術後のX線療法が主で、患者に大きな負担となっていたが、その中で、米国のNCIのバーナード・フィッシャー (Bernard Fisher) とイタリア・ミラノの国立がんセンターのギアーニ・ボナドナ (Gianni Bonadonna) が共同で、外科療法とL-phenylalanine mustard (L-PAM) 化学療法との併用療法を確立することによりアジュバント化学療法の道を切り開き、著しい成果を上げた⁽³⁵⁾。1978年にはシスプラチン、ビンクリスチン、ブレオマイシンの併用により転移性の前立腺がんの治癒率が10%から60%までに高まり、乳がん以外の固形がんでの治癒率の向上に貢献したのである⁽³⁶⁾。

(7) 新しい薬物評価方法

米国では1971年に「がん対策法」が施行されて以来、がん戦争が宣言され⁽³⁷⁾、1972年にわずか9百万ドルの予算が1980年には112百万ドルまで増加し、がん化学療法に対して大きな影響を与えた。予算の大部分は「がんの治療」を目的としたものに局限さ

れ、併用療法の検討など大型の臨床試験が実行されていた。その中で、薬剤のスクリーニングも強化され、1975年にはL1210モデルに代わって、新たにヌードマウス（2.2項）にヒトのがん細胞を移植したモデルが使用されるようになった。その結果、従来の方法に比べスクリーニングの効率は劣るものの、新しいタキサン類の抗がん薬が発見された。

（8）がん遺伝子とがん抑制遺伝子の発見

米国のピーター・ノーウェル（Peter Nowell）とデヴィッド・ハンガーフォード（David Hungerford）は1960年に慢性骨髄性白血病患者の染色体に異常な染色体が存在することを発見した⁽³⁸⁾。この染色体異常はフィラデルフィア染色体と呼ばれ、慢性骨髄性白血病（CLL）患者の95%に認められた。その後、1973年に、ジャネット・ローリー（Janet Rowley）によってこの異常な形をした染色体は、染色体の一部が切断された後にその切れ端に融合することによって生じることが明らかにされた⁽³⁹⁾（3.9（4）項）。がん染色体異常があることは19世紀の終わりから20世紀の初めのころから知られていたが、ローリーによって始めて、がんの異常は不規則なものではなくて、ある種のがんでは決まった変異（異常）が存在している、ということが明らかになったのである。

ラウスによるラウス肉腫ウイルスがとりにがんを発生させることはすでに述べたが、このラウス肉腫ウイルスはRNAウイルスであり、当時どのようにしてウイルスが増殖していくのかが大きな謎であった。この謎は1970年に、RNAからDNAが合成されることを米国のハワード・テミン（Howard Martin Temin）およびテミンの配下の日本人のポストドクターの水谷哲とデビッド・ボルチモア（David Baltimore）が各々独立して逆転写酵素を発見することで解明された⁽⁴⁰⁾、⁽⁴¹⁾。それまでに信じられていたDNA→RNA→タンパク質、というセントラルドグマに反して、ウイルスRNAからDNAが合成され、そのDNAは宿主のDNAに組み込まれウイルス自らの増殖に利用されていたわけである。しかしながら、テミンとボルチモアは逆転写酵素を発見したが、ラウス肉腫ウイルスががんを発生させる原因の解明にまでは至らなかった。のちに、その原因遺伝子として*src*（sarcoma）が変異ラウス腫瘍ウイルスの研究から解明され、*src*を持たないラウス腫瘍ウイルスは細胞増殖を引き起こさないことが明らかにされた⁽⁴²⁾。さらに、1977年、レイ・エリクソン（Ray Erikson）はこの*src*が他のタンパク質をリン酸化する活性があることを発見し、この活性を担うタン

パク質はキナーゼ（kinase；リン酸化酵素）と名付けられた⁽⁴³⁾。キナーゼによってリン酸化されたタンパク質は次々と細胞内の別のタンパク質をリン酸化することにより、シグナル伝達のカスケードが拡大し、細胞の分裂、分化など様々な反応を引き起こす。では、ラウス肉腫ウイルスはなぜ、どのように、*src*を持つようになったのだろうか？

1970年代のなかごろから、この*src*遺伝子の起源に関する研究が始まり、1976年にJ・マイケル・ビショップ（J. Michael Bishop）とハロルド・ヴァーマス（Harold E. Varmus）はウイルスの*src*遺伝子と似た遺伝子が様々な種の正常な細胞に存在することをドミニク・ステーリン（Dominique Stehelin）と共に突き止めた。つまり、正常なトリ細胞のDNAにトリ肉腫ウイルスの*src*と関連のある遺伝子が含まれていることを発見したのである⁽⁴⁴⁾。このことがヒトがん遺伝子の発見につながり、正常な細胞に存在するがん遺伝子のプロトタイプは原がん遺伝子（proto-oncogene）と呼ばれるようになった。ところが、当時米国のロックフェラー大学にいた花房秀三郎はトリ肉腫ウイルスの*src*は正常細胞の*src*とはわずかに、しかし、決定的な違いがあることを明らかにした。トリ肉腫ウイルスの*src*は変異を持ち、キナーゼ活性が異常に更新し、正常の*src*と比較するとタンパク質リン酸化能が大きく増加していることを発見したのである⁽⁴⁵⁾。つまり、ウイルスは、がん細胞に存在する、タンパク質のリン酸化能が異常に亢進した変異*src*遺伝子を自分自身に取り込み、他の正常細胞に感染することによりそれらの正常細胞を異常に増殖するがん細胞へと変化させ、がんを発生させることが明らかになったのである。ヴァーマスとビショップはレトロウイルスのがん遺伝子が正常細胞に由来することを発見した功績により1989年にノーベル生理学・医学賞を受賞した。このヴァーマスとビショップの原がん遺伝子の発見は、ウイルスがなぜがんを発生させるのかを説明しているだけでなく、タバコがなぜがんを発生させるのか、ある種の化学物質がなぜがんを発生させるのか、放射線がなぜがんを発生させるのか、を説明している。つまり、正常細胞の中に存在する原がん遺伝子が、これらの要因によって傷つき、変異を起こすことによって活性化され、がんを発生させるということが分かったのである。

実際のがん細胞から変異・活性化したがん遺伝子が取得されたのは1982年であった。米国のロバート・ワインバーグ（Robert Weinberg）、マイケル・ウィグラー（Michael Weigler）、マリアノ・バルバシッド（Mariano

Barbacid)らは独立して正常なヒト細胞をがん細胞へ変化させる遺伝子、*RAS*、を発見した^{(46), (47), (48)}。正常な細胞では、*RAS* タンパク質の機能は厳密に制御されているが、がん細胞では変異のため正常な制御機構から逸脱し細胞の分裂を引き起こすシグナルを絶えず送り続け、細胞に異常な増殖を引き起こすことが明らかになった。また、1984年にラットの *neu* という新しいがん遺伝子が発見され、ヒトの *neu* 遺伝子は *HER2* と呼ばれ、乳がんの約 20% で高発現し、*HER2* 陽性乳がんは増殖が激しく、予後が悪いことで知られている (3.9 (2) 項)。同じころ、子宮頸がんの多くで認められるヒトパピローマウイルス 16 型と 18 型の DNA が同定され、ウイルス感染と子宮頸がんとの関連性が明らかになった⁽⁶⁾。

がん遺伝子が取得された次には、がん抑制遺伝子である *Rb* 遺伝子が 1986 年にタデウス・ドライジャ (Thaddeus Dryja) とワインバーグ研究室のステーブ・フレンド (Steve Friend) により正常細胞から単離され、網膜芽細胞腫の細胞の *Rb* 遺伝子は二つとも (父方由来、母方由来) 不活性化されていることが明らかになった⁽⁴⁹⁾。クヌッドソンがかつて提唱した 2 ヒット説 (1.2 (2) 項) を立証する遺伝子が取得され、これにより、*RAS* と *Rb* というがん遺伝子とがん抑制遺伝子がともに明らかにされ、ヴァーマスとビショップが発見したがん遺伝子とは細胞の遺伝子が活性化したものであるという理論と、がん抑制遺伝子は両方の染色体で不活性化されるとがん発生の可能性が高まるという説は、がんに関して一般的にあてはまるということが明らかになった。

ヒトのがんで変異している遺伝子で最も一般的に認められる *p53* 遺伝子は 1979 年に発見され、その後がん抑制遺伝子としての機能が明らかになった⁽⁶⁾。*P53* タンパク質は細胞分裂の制御に関係するタンパク質でがんの増殖を抑制する機能を持つ。

(9) 培養技術の進歩と創薬標的を絞った薬剤スクリーニング

1990 年代に入ると、がん細胞の培養技術が向上し、培養されたがん細胞を用いた薬剤のスクリーニングが頻繁に用いられるようになり、さらに分子レベルでの研究技術の発展にともなう、それまでに行われていた、ランダムに化合物をスクリーニングするという手法から、創薬の標的を定めてスクリーニングを行うという方向性が確立されてきた。例えば、細胞の中に存在するキナーゼを標的として、その機能を阻害する薬剤、あるいは、がん細胞の表面に存在する種々の受容体の機能を阻害する薬剤、など、ある仮説に基づいた

薬剤のスクリーニングシステムが確立されてきた。それらは、科学の発達、とりわけ、がん遺伝子、がん抑制遺伝子、シグナル伝達経路の研究結果など基礎的な生物学の発展によるところが大きい^{(50), (51), (52)}。この様な背景のもとでキナーゼ阻害薬の開発が盛んにおこなわれ、BCR-ABL チロシンキナーゼの阻害薬 (3.9 (4) 項) は慢性骨髄性白血病 (Chronic Myelogenous Leukemia: CML) の治療薬として登場し、劇的な成果を上げ^{(53), (54)}、分子標的薬という概念の構築に大きく貢献した。さらにヒトゲノム配列の解明はがんの多様性についての理解を深め、免疫学の進歩はがん免疫について新たな知見を提供し、新しい抗がん薬 (3.10 項) の発見につながっている。

参考・引用文献

- (1) ピエール・ダルモン：「癌の歴史」第 1 章 p29 株式会社新評論 (1997)
- (2) Mukherjee S: "The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer" The Part I, p40, SCRIBNER New York, NY 10020 (2010)
- (3) ナショナル ジオグラフィック ニュース 2016 年 7 月 29 日付
- (4) Mukherjee S: "The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer" The Part I, p41, SCRIBNER New York, NY 10020 (2010)
- (5) Evolution of Cancer Treatments: Surgery | American Cancer Society <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer/cancer-treatment-surgery.html> (2018.9.30 検索)
- (6) Milestones in Cancer Research and Discovery - National Cancer Institute <https://www.cancer.gov/research/progress/250-years-milestones> (2018.9.30 検索)
- (7) Mukherjee S: "The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer" The Part I, p48, SCRIBNER New York, NY 10020 (2010)
- (8) Rous P: "A Transmissible Avian Neoplasm (Sarcoma of the Common Fowl)" J Exp Med 12, 696-705 (1910)
- (9) 小高 健：「世界で初めて人工発癌に成功」近創史 No.4, p16-25 (2007)
- (10) 温川恭至, 清野 透：「ヒトパピローマウイルスによる発がんの分子機構 ウイルス」第 58 巻, 第 2 号, p141-154 (2008)
- (11) Beatson GT: "On the Treatment of Inoperable Cases of Carcinoma of the Mamma: Suggestions

- for a New Method of Treatment, with Illustrative Cases” Trans Med Chir Soc Edinb 15, 153-179 (1896)
- (12) <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1939/butenandt/biographical/> (2018.9.30 検索)
- (13) <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1943/doisy/biographical/> (2018.9.30 検索)
- (14) David Moore : “A Conversation with Elwood Jensen” Annual Review of Physiology 74, 1-11 (2012)
- (15) Huggins C : “Endocrine Induced Regression of Cancers” Science 156, 3778 (1967)
- (16) Huggins C, Hodges CV : “Studies on prostatic cancer. I. The effects of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate” Cancer Res 1, 293-297 (1941)
- (17) <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1908/ehrlich/biographical/> (2018.9.30 検索)
- (18) Gilman A : “The initial clinical trial of nitrogen mustard” Am J. Surg 105, 574 (1963)
- (19) Farber S et al. : “Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin)” N Engl J Med 238, 787 (1948)
- (20) Pinkel D : “Actinomycin D in childhood cancer; a preliminary report” Pediatrics 23, 342 (1959)
- (21) D’Angio D : “Pediatric Oncology Refracted through the prism of Wilms’ Tumor: A Disclosure” J Urology 164, 2073 (2000)
- (22) Mukherjee S : “The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer” SCRIBNER New York, NY 10020, The Part I, p25 (2010)
- (23) Zubrod CG et al. : “The chemotherapy program of the National Cancer Institute: History, analysis, and plans” Cancer Chemother Rep 50, 349 (1966)
- (24) Armitage P, Schneiderman MA : “Statistical problems in a mass screening program” Ann NY Acad Sci 76, 896-908 (1958)
- (25) DeVita VT et al. : “The drug development and clinical trials programs of the Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute” Cancer Clin Trials 2, 195-216 (1979)
- (26) M.C.Li et al. : “Therapy of choriocarcinoma and related trophoblastic tumors with folic acid and purine antagonists” N Engl J Med 259, 66 (1958)
- (27) Furth J, Kahn MC : “The transmission of leukemia of mice with a single cell” Am J Cancer 31, 276-282 (1937)
- (28) Skipper HE et al. : “Experimental evaluation of potential anticancer agents. XII. On the criteria and kinetics associated with “curability” of experimental leukemia” Proc Am Assoc Cancer Res 5, 20 (1964)
- (29) Freireich EJ et al. : “Quadruple combination therapy (VAMP) for acute lymphocytic leukemia of childhood” Proc Am Assoc Cancer Res 5, 20 (1964)
- (30) Moxley JH III et al. : “Intensive combination chemotherapy and X-irradiation in Hodgkin’ s disease” Cancer Res 27, 1258-1263 (1967)
- (31) DeVita VT et al. : “Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin’ s disease” Ann Intern Med 73, 881-895 (1970)
- (32) DeVita VT : “Cell kinetics and the chemotherapy of cancer” Cancer Chemother Rep 2, 23-33 (1971)
- (33) DeVita VT et al. : “A decade of combination chemotherapy for advanced Hodgkin’ s disease” Cancer 30, 1495-1504 (1972)
- (34) Canellos GP et al. : “Cyclical combination chemotherapy in the treatment of advanced breast carcinoma” Brit Med J 1, 218-220 (1974)
- (35) Bonadonna G et al. : “Combination chemotherapy as an adjunct treatment in operable breast cancer” N Engl J Med 294, 405-410 (1976)
- (36) Einhorn LH, Donohue J : “Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer” Ann Int Med 87, 293-298 (1977)
- (37) DeVita VT : “A perspective on the war on cancer” Cancer J 8, 352-356 (2002)
- (38) Nowell P, Hungerford D : “A minute chromosome in chronic granulocytic leukemia” Science 132, 1497 (1960)
- (39) Rowley JD : “A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia

- identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining" *Nature* 243, 290-293 (1973)
- (40) Temin HM, Mizutani S : "RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus" *Nature* 226, 1211-1213 (1970)
- (41) Baltimore D : "Viral RNA-dependent DNA Polymerase: RNA-dependent DNA Polymerase in Virions of RNA Tumour Viruses" *Nature* 226, 1209-1211 (1970)
- (42) Martin GS : "The hunting of the Src" *Nat Rev Mol Cell Biol* 2, 467-475 (2001)
- (43) Brugge JS, Erikson RL : "Identification of a transformation-specific antigen induced by an avian sarcoma virus" *Nature* 269, 346-348 (1977)
- (44) Stehelin D et al. : "DNA related to the transforming gene (s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA" *Nature* 260, 170-173 (1976)
- (45) Takeya T, Hanafusa H : "Structure and sequence of the cellular gene homologous to the RSV src gene and the mechanism for generating the transforming virus" *Cell* 32, 881-890 (1983)
- (46) Shih C, Weinberg RA : "Isolation of a transforming sequence from a human bladder carcinoma cell line" *Cell* 29, 161-169 (1982)
- (47) Goldfarb M et al. : "Isolation and preliminary characterization of a human transforming gene from T24 bladder carcinoma" *Nature* 296, 404-409 (1982)
- (48) Pulciani S et al. : "Oncogenes in human tumor cell lines: molecular cloning of a transforming gene from human bladder carcinoma cells" *Proc Natl Acad Sci U S A* 79, 2845-2849 (1982)
- (49) Friend SH et al. : "A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma" *Nature* 323, 643-646 (1986)
- (50) Fischinger P, DeVita VT : "Perceptions and opportunities in oncogene research" *Cancer Res* 44, 4693-4696 (1984)
- (51) DeVita VT : "The governance of science at the National Cancer Institute: a perspective of misperceptions" *Cancer Res* 43, 3969-3973 (1983)
- (52) DeVita VT : "On special initiatives, critics and

the National Cancer Program" *Cancer Treat Rep* 68, 1-4 (1984)

- (53) Druker BJ et al. : "Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells" *Nat Med* 2, 561-566 (1996)
- (54) Druker BJ et al. : "Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome" *N Engl J Med* 344, 1038-1042 (2001)

2.2 抗がん薬開発技術

近年の分子生物学、遺伝子工学の発展はがんや医療分野だけでなく、幅広く生物学の分野で利用されているが、この項では抗がん薬の開発に用いられる技術について取り上げてみた。

(1) マウスL1210

自然発生する動物のがんは1900年代の初めころより抗がん薬のスクリーニングに長く用いられてきた⁽¹⁾。1920年代には近交系のマウスが開発され、in vivo でマウスのがんを移植し、維持することが可能になり、様々なマウスがん移植モデルが開発されてきた⁽²⁾。1940年代に、米国ではがんを薬物で治療できるかもしれないという機運が高まり(2.1項)、議会を中心に抗がん薬の探索研究に注目が集まった。当時はマウス肉腫SA-180を用いた化合物のスクリーニングが行われていたが、さらに効率の良い化合物スクリーニング方法が求められていた。マウス白血病モデルとなるL1210(図2.2-1)は1949年に開発され⁽³⁾、増殖の速い白血病細胞であることから、多くの抗がん薬のスクリーニングに用いられてきた。1955年に米国議会がNCIに新たな抗がん薬探索の使命を与え(Cancer Chemotherapy National Service Center (CCNSC))それ以降1975年ころまでに、L1210スクリーニングモデルを用いて、ヒト白血病や悪性リンパ腫の治療薬が開発された。初期の化合物スクリーニングではL1210、SA-180、などが用いられたが、その後、P388白血病細胞や、B16悪性黒色腫細胞、ルイス肺がん(Lewis lung carcinoma : LLC)などを用いたスクリーニングへと移り変わっていった⁽⁴⁾。L1210は均一な細胞で、増殖速度も速く薬剤のスクリーニングには適していた

が、ヒト固形がんは不均一（heterogeneous）で、その増殖はゆっくりしており、L1210 を用いて探索された化合物の多くは白血病や悪性リンパ腫には効果を示したものの、多くのヒト固形がんでは効果が低かった⁽⁵⁾。

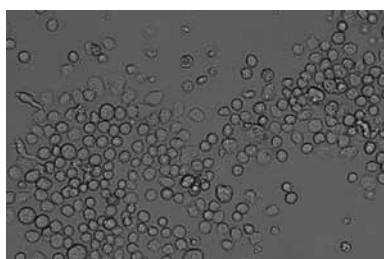


図 2.2-1 L1210 白血病細胞 (注 68)

(2) ヌードマウス

1970 年代後半になると、ヌードマウス（図 2.2-2）を用いたヒトがんの移植モデルが抗がん薬の評価に用いられるようになってきた。ヌードマウスはマウス染色体 11 番に存在する *nu* 遺伝子（Foxn1nu）に変異のあるマウスで、1962 年にイギリスのグラスゴーで発見された。このマウスは胸腺を欠損しているために成熟した T 細胞を形成することができず、同種、異種の移植片を拒絶することができない。この性質を用いて、1969 年に初めてヒトのがん移植片を保持したヒトがん移植モデルが作製された⁽⁶⁾。1975 年には L1210 によるスクリーニングから、ヒトがんを移植した一連の異種^(注 69) 移植片（Xenograft）移植モデルが作製され、初期の化合物スクリーニングに用いられるようになってきた。それまでのスクリーニングでは年間 4 万化合物のスクリーニングが可能であったが、本モデルではコストと評価方法が複雑だったため 1 万化合物 / 年の効率まで低下してしまったが、新しいリード化合物が取得され、その中でタキサン類が発見された。



図 2.2-2 ヌードマウス (注 70)

(注 68) 東北大加齢研医用細胞資源センター <http://www2.idac.tohoku.ac.jp/dep/ccr/alphabet.html> (2019.01.04 検索) より

(注 69) マウスにとってヒトは異種

(注 70) Photographer: Armin Kübelbeck, CC-BY-SA, Wikimedia Commons https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nacktmaus_01.jpg (2019.01.05 検索) より

(3) ヒトがん細胞株によるスクリーニング

1990 年代になると、米国 NCI では 60 種類のヒトがん細胞株を用いた化合物スクリーニングシステムが構築された。白血病細胞から、非小細胞肺癌、大腸がん、悪性黒色腫、子宮がん、腎がん、乳がんなど様々ながん細胞パネルを用いた化合物スクリーニングシステムを用いて化合物をスクリーニングし、効果を示した化合物の作用機序の予測まで可能になってきた⁽⁷⁾。

(4) ハイブリドーマ (Hybridoma)

モノクローナル抗体を産生するハイブリドーマは 1975 年に、ケラー (Kohler) とミルステイン (Milstein) によって確立された画期的な方法であった⁽⁸⁾。それ以前は、ポリクローナル抗体が一般に使用されていたが、ポリクローナル抗体を作成するには多数の動物を抗原で免疫し血清を取得せねばならず、また抗体産生細胞の単離、不死化も不可能であった。本方法では（図 2.2-3）、まず、マウスを抗原で免疫した後、脾臓細胞を単離して、ミエローマ細胞（がん細胞の一種）と細胞融合を行わせ、融合細胞が目的とする抗体を産生しているか否かを調べ、産生細胞を単離する。この産生細胞は無限に増殖する性質を保持しており、ハイブリドーマ法が開発されたことによって、高純度でかつ抗原の単一の部位（エピトープ）に特異性を持つ抗体が大量に入手できるようになった。その結果、例えば、がん細胞だけを攻撃する単一の（モノクローナル）抗体を手に入れることが可能になり、医薬品開発への道が開かれた。

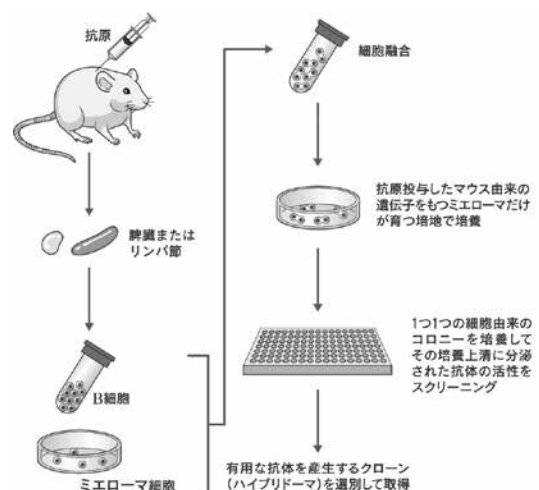


図 2.2-3 ハイブリドーマの作製方法 (注 71)

(注 71) 出典：「東京大学生命科学教育用画像集」，「東京大学生命科学高度化部門」，「LS-EDI UT」，「CSLS UT」，「LSKOMEX UT」等 URL：<http://csls-db.c.u-tokyo.ac.jp/> (2018.09.27 検索)

(5) 分子標的スクリーニング

分子生物学の発展により、がんの原因究明のための研究が進展し、1990年代ころからそれまでのがん細胞の増殖抑制に焦点を当てた網羅的な化合物スクリーニングから、がんの増殖にとって必要な分子に創薬の標的を定めた化合物の探索（分子標的スクリーニング）が行われ始めた。そのために活躍した手法が、ケミカルゲノミクス（chemical genomics）とRNA干渉（RNA interference）による創薬標的探索である。例えば、がんの増殖に関係しそうなある遺伝子・タンパク質に注目した場合、その遺伝子の機能をRNA干渉により阻害し、がん増殖に関する影響を観察することで、抗がん薬の標的としての可能性を探ることが可能になる。また、そのタンパク質に結合する化合物を取得し、その中から、望ましい薬効（がん細胞の増殖抑制）を示す化合物を抽出することで、創薬標的タンパク質・遺伝子と化合物に関する情報を得ることができる。

我々の体の中にがんが発生してから、臨床でがんと診断されるまでには、個々のがんによって、様々な変異が生じている。それらの変異について大きく分類してみると次のようなカテゴリーに分類される⁽⁹⁾。

- ①細胞分裂過程制御の異常
- ②がん抑制遺伝子の機能喪失
- ③アポトーシスの喪失
- ④無制限な細胞増殖能の獲得
- ⑤宿主の血管新生活性化
- ⑥正常組織への浸潤能の獲得
- ⑦宿主免疫機能の抑制
- ⑧DNA修復能の異常

これらにかかわる分子またはその過程ががんの発生に重要な役割を果たしており、抗がん薬探索・開発研究の創薬の標的として重要と考えられる。

(6) がんゲノム研究

遺伝子の研究は言うまでもなくがんに限ったことではなく、その歴史は、1860年のメンデルの法則の発見、1910年のモーガンによる遺伝子は染色体に存在するという発見、1944年のアベリーによる遺伝子はDNAにより運ばれることの発見、など多くの発見、発明に支えられている。1990年にはヒトゲノムプロジェクト（Human Genome Project: HGP）が開始され、2003年にはヒトゲノムのほぼ完全な配列解析が達成された⁽¹⁰⁾。

ゲノムは一般的には忠実にかつ正確に複製されるが、先天的な変異、環境の影響や複製時のエラーなどの蓄積やドライバー遺伝子（1.2（2）項）の変異は細

胞の増殖や遺伝子の複製や転写ミスの増加やアポトーシス（1.2（2）項）の回避などに結び付き、最終的にはがんの発生へと結びつく⁽¹¹⁾。

近年、核酸シーケンサー技術の進展により個々のがん細胞の遺伝情報が多数集積できるようになってきた。特に、一細胞を用いたDNAシーケンス、RNAシーケンス、さらにはタンパク質解析などで、様々な技術開発がなされ⁽¹²⁾、それにより、個々の細胞の遺伝子やタンパク質の変異、発現量などの大量のデータが得られている。また、一細胞を用いて得られたデータを、コンピューターを用いた解析にかけることで定量的にデータを扱うことが可能になり、データの解釈も可能になりつつある。その結果、がんの多様性、がんの進化、そして最終的には治療への適用の可能性が開きつつある⁽¹³⁾。これらの新しい技術は

- ①一細胞を単離する技術、
- ②単離された細胞から核酸を抽出し、増幅する技術、
- ③ゲノム蛋白質のプロファイリング、

などで代表される。たとえば、マイクロ流路を用いた一細胞の分離技術、高能率の定量PCR（qPCR）、質量分析器を基本としたプロテオミクス解析とそのデータ解析技術はがん細胞やがん幹細胞の変化の過程を解析するのに有用な手段になりつつある。

参考・引用文献

- (1) Griswold DP Jr, Harrison SD Jr “Tumor models in drug development” *Cancer Metastasis Rev* **10**, 255-261 (1991)
- (2) Zubrod CG “Historic milestone in curative chemotherapy” *Semin Oncol* **6**, 490-505 (1979)
- (3) Law LW et al. “Observations on the effect of a folic-acid antagonist on transplantable lymphoid leukemias in mice” *J Natl Cancer Inst* **10**, 179-192 (1949)
- (4) Carter S. “Anticancer drug development progress: a comparison of approaches in the United States, the Soviet Union, Japan, and Western Europe” *Natl Cancer Inst Monogr* **40**, 31-42 (1974)
- (5) The cancer handbook / editor in chief, Malcolm R. Alison -2nd ed. John Wiley & Sons Ltd, **67**, 928 (2007)
- (6) Rygaard J, Povlsen CO “Heterotransplantation of a human malignant tumour to “Nude” mice” *Acta Pathol Microbiol Scand* **77**, 758-60 (1969)
- (7) 米 国 NCI https://dtp.cancer.gov/discovery_development/nci-60/ (2018.9.21 検索)

- (8) Kohler G, Milstein C “Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity” *Nature* **256**, 495-497 (1975)
- (9) Hanahan D, Robert AW, “The Hallmarks of Cancer” *Cell* **100**, 57-70 (2000)
- (10) International Human Genome Sequencing Consortium. “Finishing the euchromatic sequence of the human genome” *Nature* **431**, 931-945 (2004)
- (11) Vogelstein B et al. : “Cancer genome landscapes” *Science* **339**, 1546-1558 (2013)
- (12) de Vargas Roditi L, Claassen M : “Computational and experimental single cell biology techniques for the definition of cell type heterogeneity, interplay and intracellular dynamics” *Curr Opin Biotechnol* **34**, 9-15 (2015)
- (13) Dalerba P et al. : “Single-cell dissection of transcriptional heterogeneity in human colon tumors” *Nat Biotechnol* **29**, 1120-1127 (2011)

2.3 抗体医薬

抗体を用いたがんの治療は1980年代以降多く実施されてきたが、第一世代のマウスのモノクローナル抗体の効果は限られていた。このモノクローナル抗体を投与された患者ではヒト抗マウス抗体（HAA、Human Antimouse Antibody）が誘導され、治療のために投与されたマウスモノクローナル抗体は拒絶されてしまい複数回投与することが不可能となり、治療効果は限定的であった⁽¹⁾。その後、これらの欠点を回避したキメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体などが開発され、抗体によるがん治療に大きく貢献してきている。抗体は様々な抗原に反応して白血球の一種であるB細胞から産生される。ハイブリドーマ作製技術が1975年にKohlerとMilsteinによって創製され⁽²⁾（2.2項）、単一の抗原認識部位を持つ抗体を大量に作製することが可能になった結果、その後の遺伝子組み換え技術の進歩とともに臨床で 사용되는様々な抗体医薬品が開発されている⁽³⁾。

(1) 抗体の構造

抗体の構造の代表例として免疫グロブリン G（IgG）の構造を図2.3-1に示したが、同一の二本の重鎖（H鎖）と軽鎖（L鎖）から構成され、それぞれの重鎖は二本のS-S結合で結ばれている。

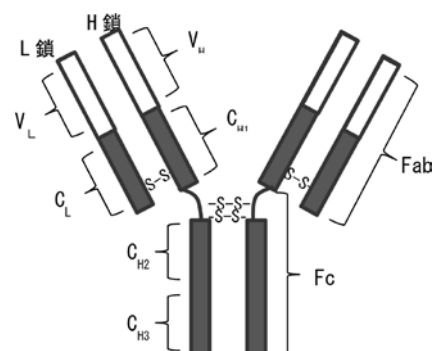


図 2.3-1 免疫グロブリン G（Immunoglobulin G: IgG）の構造（注72）

L鎖とH鎖の半分ほどから構成されるFabドメインは抗原結合領域を形成しFabドメインはそれぞれ抗原と結合する相補性決定領域（Complementarity Determining Domain: CDR）を含む可変領域（ V_L 、 V_H ）と、定常領域（ C_L 、 C_{H1} ）に分けられる。抗体の可変領域以外のFab領域とFc領域は変化の少ない領域で、定常領域（C領域：図2.3-1のグレー部分）と呼ばれる。免疫グロブリンはIgG、IgA、IgM、IgD、IgEの5種類のクラス（アイソタイプ）に分類され分泌型のIgAは二量体で、IgMは五量体である。異なるアイソタイプの抗体はH鎖の定常領域 C_{H2} 、 C_{H3} で構成されるFcドメインにより機能が決定される⁽⁴⁾。

(2) 抗体のネーミング

世界保健機関（World Health Organization: WHO）のInternational Nonproprietary Namesによる抗体の命名法は、抗体の由来、特異性、修飾によって規定されている。さらに、抗体の標的となる疾患、例えば、がんなら[-t(u)-]、抗体の由来の種、例えば、マウス抗体ならば[-o-]、キメラ抗体ならば[-xi-]、ヒト化抗体ならば[-zu-]、ヒト抗体ならば[-u-]、が用いられ、免疫グロブリンの可変領域を含む場合は、[-mab-]、を含む語が用いられる⁽⁵⁾。

(3) 臨床で用いられている抗体

抗体開発技術の進歩によりがん分野では32件の抗体がFDAまたはEMAの承認を得ている（2017年現在）（表2.3-1）。

これらの抗体はヒト-マウスのキメラ抗体⁽⁶⁾、マウスの抗原結合部位を持つCDR領域をヒトIgGに融合させたヒト化抗体⁽⁷⁾、さらにヒトハイブリドーマや、ヒトの抗体を産生するマウスから作製される⁽⁸⁾完全ヒト抗体⁽⁹⁾、⁽¹⁰⁾などである（図2.3-2）。

（注72） 著者作成

表 2.3-1 EMA および FDA によりがん治療のために承認されたモノクローナル抗体 (2017)

商品名	一般名	メーカー名	標的	抗体クラス	EMA承認年	FDA承認年	適用疾患
Bavencio®	Avelumab	Merck Sharp & Dohme Limited	PD-L1	Human IgG1/ κ	未承認	2017	Metastatic Merkel cell carcinoma
Imfinzi®	Durvalumab	Astrazeneca UK	PD-L1	Human IgG1/ κ	未承認	2017	Metastatic urothelial carcinoma
Lartruvo	Olaratumab	Eli Lilly	PDGFR- α	Human IgG1	2016	2016	Sarcoma
Darzalex®	Daratumumab	Janssen-Cilag	CD38	Human IgG1/ κ	2016	2015	Multiple myeloma
Empliciti	Elotuzumab	Bristol-Myers Squibb	SLAMF7	Human IgG1	2016	2015	Multiple myeloma
Portrazza	Necitumumab	Eli Lilly	EGFR	Human IgG1	2016	2015	Carcinoma, non-small-cell lung
Tecentriq®	Atezolizumab	Genentech (Roche)	PD-L1	Human IgG1	未承認	2016	Metastatic non-small cell lung cancer
Opdivo	Nivolumab	Bristol-Myers Squibb Pharma	PD-1	Human IgG4	2015	2015	Carcinoma; non-small-cell lung carcinoma; renal cell Hodgkin disease melanoma
Unituxin	Dinutuximab	United Therapeutics Europe	GD2	Human IgG1/ κ	2015 ⁽¹⁾	2015	Neuroblastoma
Blincyto®	Bevacizumab	Amgen Europe	CD19	BiTEs	2015	2014	Precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma
Keytruda®	Pembrolizumab	Merck Sharp & Dohme Limited	PD-1	Human IgG4	2015	2014	Melanoma
Cyramza	Ramucirumab	Eli Lilly	VEGF	Human IgG1	2014	2014	Stomach neoplasms
Kadcyla®	Trastuzumab emtansine	Roche	HER2	Humanized IgG1 as ADC	2013	2013	Breast cancer
Perjeta®	Pertuzumab	Roche	HER2	Humanized IgG1	2013	2012	Breast cancer
Adcetris®	Brentuximab	Seattle Genetics	CD30 (conjugate of Mab and MMAE)	Chimeric IgG1 as ADC (antibody drug conjugate)	2012	2011	Hodgkin lymphoma (HL), systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL)
Vervoy®	Ipilimumab	BMS	CTLA-4	Human IgG1	2011	2011	Melanoma
Xgeva®	Denosumab	Amgen	RANKL	Human IgG2	2011	2011	Prevention of SREs in patients with bone metastases from solid tumours
Arzerra®	Ofatumumab	Genmab and GSK	CD20	Human IgG1	2010	2009	Chronic lymphocytic leukemia
Removab®	Catumaxomab	Fresenius	EpCAM and CD3	Trifunctional MAb IgG2a / IgG2b	2009	未承認	Malignant ascites in patients with EpCAM-positive carcinomas
Vectibix®	Panitumumab	Amgen	EGFR	Human IgG2	2007	2006	Metastatic colorectal carcinoma
Proxinium®	Catumaxomab	Viventia (Eleven Biotherapeutics)	EpCAM	Humanized MAb	2005	2005	Head and neck cancer
Avastin®	Bevacizumab	Genentech (Roche)	VEGF	Humanized IgG1	2005	2004	Metastatic colorectal cancer; non-small cell lung cancer; metastatic breast cancer; glioblastoma multiforme; metastatic renal cell carcinoma
Erbix®	Cetuximab	ImClone (Eli Lilly), Merck Serono and BMS	EGFR	Chimeric IgG1	2004	2004	Head and neck cancer; colorectal cancer
Zevalin®	Ibritumomab tiuxetan	Biogen Idec	CD20	Murine IgG1	2004	2002	Non-Hodgkin's lymphoma
Bexxar®	Tositumomab and iodine 131 tositumomab	Corixa and GSK	CD20	Murine IgG2a	未承認	2003	Non-Hodgkin's lymphoma
Campath®	Alentuzumab	Millennium Pharmaceuticals and Genzyme	CD52	Humanized IgG1	2001	2001	B-cell chronic lymphocytic leukemia

表 2.3-1 EMA および FDA によりがん治療のために承認されたモノクローナル抗体 (2017)

Herceptin®	Trastuzumab	Genentech(Roche)	HER-2	Humanized IgG1	2000	1998	Breast cancer; metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma
Humaspect® (Diagnostic)	Votumumab	Organon Teknica	Cytokeratin tumor-associated antigen		1998 ⁽²⁾	未承認	Detection of carcinoma of the colon or rectum -> non-therapeutic
CEA-scan® (Diagnostic)	Arcitumomab	Immunomedics	Human CEA (carcinoembryonic antigen)	Murine Fab fragment	1996 ⁽³⁾	1996	Detection of colorectal cancer -> non-therapeutic
ProstaScint® (Diagnostic)	Capromab	Cytogen	Tumor surface antigen PSMA	Murine MAb	未承認	1996	Detection of prostate adenocarcinoma -> non-therapeutic
Verluma® (Diagnostic)	Nofetumomab	Boehringer Ingelheim, NeoRx	Carcinoma-associated antigen	Murine Fab fragment	未承認	1996	Diagnostic imaging of small-cell lung cancer -> non-therapeutic
OncoScint®	Satumomab	Cytogen	TAG-72	Murine MAb	未承認	1992	Detection of colorectal and ovarian cancers -> non-therapeutic

(1): EUで取下げ (2): EUで2003に取下げ (3): EUで2005に取下げ

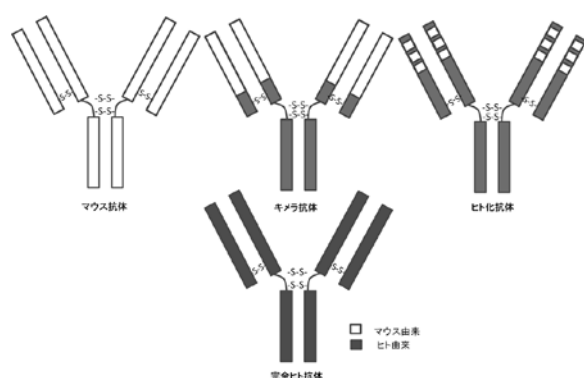


図 2.3-2 マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体 (注 73)

(4) 抗体医薬品の特徴

図 2.3-1 に示されたように、抗体の可変領域のアミノ酸配列の多様性によって抗体は多くの抗原に高い親和性を持って結合することができる。抗体自体はもともとヒトの体内に存在することから、高い安全性が期待でき、さらに抗体の Fc 領域はその受容体を介して様々な組織、細胞に結合し効果を発揮する。またその特徴から血中の半減期が長く、長時間にわたる薬効が期待できる、など様々な特徴を持つことから、製造コストが低分子医薬品と比較して高価であること、動物を用いた薬効試験が実施しづらい、などの欠点はあるものの、現在では多くの製薬企業、ベンチャー企業が開発に参入している。2016 年の世界の大型医薬品の売上ランキング⁽¹¹⁾の 10 以内に抗体医薬品は 6 品目はあり、そのうちがん関連の抗体医薬品は、リツキシマブ (商品名: リツキサン)、ベバシズマブ (商品名: アバスタ)、トラスツズマブ (商品名: ハーセプチン) の 3 種類である。これらの抗体医薬品はい

(注 73) 著者作成

わゆる分子標的薬に分類され、リツキシマブは血液がんの CHOP 療法の併用薬として用いられ、高い奏効率を示し、悪性リンパ腫治療の治療体系を変えた薬剤の一つと言われている⁽⁴⁾。また、トラスツズマブは上皮増殖因子 (epidermal growth factor: EGF) 受容体 (図 2.3-3) ファミリーの一つである HER2 受容体に作用し、HER2 から細胞内へのシグナル伝達を阻害する薬剤で、HER2 過剰発現の乳がんの治療に用いられている⁽⁴⁾。本薬は HER2 抗原の発現に基づく個別化医療が実現された最初の分子標的治療薬になった。

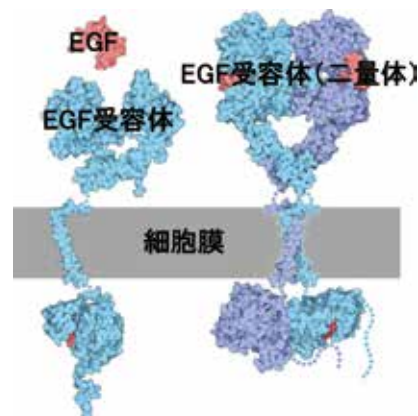


図 2.3-3 EGF と EGF 受容体 (注 74)

ベバシズマブは血管新生を促進する血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) に対する抗体で、がん組織への血管新生を阻害することにより栄養補給を阻害し抗がん作用を示す薬剤である。進行した直腸・結腸がん、非小細胞肺がん、卵巣がん、再発乳がん、などに対して承認されている⁽⁴⁾。また近年、免疫チェックポイント阻害薬 (3.10 項) ががんの治療に目覚ましい効果を上げている。詳細については、第 3 章の各論で述べるが、がんによる宿主の免疫機能抑制を解除する機能を保持し、抗腫瘍効果を発揮する。また、改良型抗体医薬品として細胞傷害活

性を示す薬剤をがん特異的抗体に結合させることで副作用の軽減と抗がん作用の増強を狙った抗体が開発中で、がん細胞に特異的に薬剤をターゲティングすることができる。さらに2種類の抗原結合部位へ同時に結合させることで、がんへのターゲティングとT細胞への結合能を保持した Bi-specific T-cell engager (BiTE) 抗体^(注75)も開発されている。

参考・引用文献

- (1) Badger CC et al.: “Treatment of malignancy with unmodified antibody” *Pathol Immunopathol Res* **6**, 419-34 (1987)
- (2) Köhler G, Milstein C.: “Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity” *Nature* **256**, 495-497 (1975)
- (3) ACTIP Monoclonal Antibodies Approved by the EMA and FDA for Therapeutic Use (status 2017) <http://www.actip.org/products/monoclonal-antibodies-approved-by-the-ema-and-fda-for-therapeutic-use/> (2018.9.26 検索)
- (4) Borghaei H et al.: DeVita, Hellman and

(注74) EGF (赤色) が結合すると受容体 (水色) はもう一つの同じ受容体 (青色) と結合して二量体を形成し、細胞質側にあるキナーゼ領域から細胞内にシグナルが伝達される

© 日本蛋白質構造データバンク (PDBj) licensed under CC 表示 4.0 国際 <https://pdj.org/mom/126> を元に著者作成

(注75) 非ホジキンリンパ腫のCD19を標的にしたBlinatumomabなど

Rosenberg’ s Cancer Principles and Practice of Oncology 10th Edition, Chapter **29**, p300-307, 2015, Wolters Kluwer Health

- (5) WHO <http://www.who.int/medicines/services/inn/en/> (2018.9.26 検索)
- (6) Morrison S et al.: “Chimeric human antibody molecules: mouse antigen-binding domains with human constant region domains” *Proc Natl Acad Sci USA* **81**, 6851-6855 (1984)
- (7) Jones PT et al.: “Replacing the complementarity-determining regions in a human antibody with those from a mouse” *Nature* **321**, 522-525 (1986)
- (8) Kudo T et al.: “A simple and improved method to generate human hybridomas” *J Immunol Methods* **145**, 119-125 (1991)
- (9) Lonberg N et al.: “Antigen-specific human antibodies from mice comprising four distinct genetic modifications” *Nature* **368**, 856-859 (1994)
- (10) Green LL et al.: “Antigen-specific human monoclonal antibodies from mice engineered with human Ig heavy and light chain YACs” *Nat Genet* **7**, 13-21 (1994)
- (11) World Pharmaceutical Sales Ranking 2016 Release_ KEN Pharma Brain 2017/07

3 | 各論（抗がん薬）

3.1 がんの薬物療法

（1）抗がん薬の分類

まず、抗がん薬はどのようにがんに作用するか、に基づいて大きく分類し¹⁾²⁾その概略についてまとめた。

・アルキル化薬

抗がん薬が登場したのは20世紀の半ばころからで、アルキル化薬は第二次世界大戦中にイタリアで猛毒な毒ガスであるイペリットを浴びた兵士の血中の白血球が消失したことから、研究が開始され、イペリットから派生した水溶性の高いナイトロジェンマスタードの白血病治療薬への可能性が調べられ、悪性リンパ腫や白血病の治療に使用されるようになったのである。その後、抗がん効果を持つ化合物の探索が盛んにおこなわれ、様々な化合物が発見された。それらの多くは、がん細胞のDNAをアルキル化することによりDNAの複製を阻害し、がん細胞の分裂・増殖を抑制する。

・抗がん性抗生物質

抗生物質は微生物が産生する二次代謝産物で、1928年のペニシリンの発見、1942年の実用化以降、抗菌剤として培養菌由来の化学物質の探索研究が行われ様々な細菌感染症の治療に用いられている³⁾。この抗生物質の中にはがん細胞を死滅させる作用を持つものがあり、抗がん性抗生物質と呼ばれる。我が国における抗がん性抗生物質の開発研究は梅沢浜夫によって発見されたザルコマイシンをはじめとして、1950年～1960年代以降様々な報告がある⁴⁾。代表的なものを挙げると、1955年に奏藤樹により発見されたマイトマイシンC、1966年に梅沢浜夫により発見されたブレオマイシン、また、海外で発見された薬剤としては1967年にイタリアで発見されたドキソルビシンやDNAの複製、RNA合成に携わるポリメラーゼを阻害し、がん細胞の増殖抑制作用をもつアクチノマイシンDなどが知られている。これらは一般にがん細胞のDNAの複製を阻害する。

・代謝拮抗薬

代謝拮抗薬は核酸の塩基（プリン・ピリミジン）と構造が類似した化合物で、それらの合成過程で働く酵素を阻害するもの、あるいは2種類のプリン、ピリミジン塩基のかわりにDNA分子に取り込まれることによりDNA、RNAの合成を阻害するものなどがある。増殖の盛んながん細胞のプリン合成を阻害

し、がん細胞の増殖を抑制する6-メルカプトプリンや、細胞内でリン酸化を受け、DNAポリメラーゼを阻害し、あるいは誤ってDNA鎖に取り込まれ不完全なDNA鎖を合成することでがん細胞の増殖を抑制するシタラビンなどがある。葉酸はDNA前駆体の合成に重要な働きをしているが、メトトレキサートは核酸合成に必要な活性葉酸を産生させるジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）の働きを阻止し、チミジル酸合成及びプリン合成系を阻害して、細胞増殖を抑制する。一方、がん細胞内に取り込まれたフルオロウラシル（5-fluorouracil:5-FU）は修飾を受けF-deoxy UMP（FdUMP）に変わりFdUMPはdeoxy UMP（dUMP）と拮抗してチミジル酸の合成を抑制しその結果DNAの合成を阻害し、がん細胞の増殖を抑える。

・天然物由来物質

植物アルカロイドとは窒素を含む塩基でニコチンやカフェインなどヒトや動物に毒性や生理・薬理作用を示す天然物の総称である。過去に研究・開発されてきた抗がん薬は約1/3が天然物由来で、植物はその重要な供給源になっている。臨床で使用されている植物アルカロイドは細胞が分裂するときに形成される微小管の重合を阻害するビンカアルカロイド（ニチニチソウから抽出されるアルカロイドでビンクリスチンなど）、同じく微小管の重合を促進し脱重合を阻害するタキサン（イチイ属の植物から抽出される天然物）誘導体、DNAの高次構造を変換する酵素であるトポイソメラーゼを阻害するカンプトテシン（カンレンボクから抽出される天然物）誘導体などがある。

・白金製剤

重金属である白金を含む抗がん薬で、白金製剤は偶然から細胞増殖抑制作用があることが発見された。その一つであるシスプラチンはがん細胞のDNAと架橋を形成することでDNA合成を阻害し、その結果がん細胞は分裂が抑制され、死滅する。白金製剤は固形がんの治療成績に大きく貢献しており、胃がん、肺がん、大腸がんなどの治療に用いられており、がんの摘出手術の術前術後補助療法にも用いられている。また、新しい抗がん薬の併用療法を検討する際の第一候補にもなっている。

・ホルモン療法薬

ある種のがん細胞はホルモン依存的に増殖が活性化され、体内の女性ホルモンの作用を阻害する抗エストロゲン薬であるタモキシフェンはエストロゲンが

その受容体に結合することを阻害することでがん細胞の増殖を抑制する。女性ホルモンであるエストロゲンは閉経の前と後では作られ方が異なり、閉経前には卵巣でつくられ、閉経後には副腎皮質から産生される男性ホルモンからアロマターゼという酵素により作られる。アロマターゼ阻害薬であるレトロゾールなどは副腎皮質由来のアンドロジェンからエストロジェンが生成されることを阻害し、閉経後の乳がんの治療に用いられる。

また、男性ホルモンであるテストステロンや閉経前の女性ホルモンであるエストロゲンは性腺刺激ホルモンの作用により作られることから、リユープロレリンは下垂体の LH-RH 受容体にアゴニストとして働き、その受容体をダウンレギュレーションさせることにより下垂体からの性腺刺激ホルモンの産生・放出を低下させ、男性ホルモンであるテストステロンの分泌を抑制し、男性ホルモン依存性の前立腺がんの増殖を抑える。本アナログは同時に女性ホルモンのエストロジェン分泌も抑制することから、閉経前乳がんの治療にも用いられる。

・生物学的応答調節薬

生物学的応答調節薬 (Biological response modifiers:BRMs) は宿主のがんに対する免疫応答性を増強するもので、いわゆるがんの免疫療法として様々な試みがなされ、これまでの研究で多くの化合物が取り上げられてきたが、その中でインターロイキン 2 (interleukin2)、インターフェロン (interferon) などは抗がん効果が確認され、我が国などで承認を得ている。インターフェロンは細胞が産生するサイトカインの一種で、抗がん作用以外にも抗ウイルス作用などがあることで知られている。詳細な作用メカニズムはよく解明されていないが、免疫系に作用し、マクロファージ、Natural Killer (NK) 細胞などを活性化することで、抗腫瘍効果を示す。

・分子標的治療薬

従来の抗がん薬はがん細胞だけでなく正常な細胞にも作用し、それが大きな副作用として治療の障害になってきた。近年、がん細胞の増殖などにかかわっている分子に照準を絞り、それらの分子の機能を阻害することによりがん細胞に特異的に作用する薬が開発されてきている。これらの薬は大きく分けて、がん細胞の表面に存在する分子を標的にした抗体医薬とがん細胞の増殖にかかわる分子の機能を阻害する薬に分類される。前者ではがん細胞の増殖因子である Epidermal Growth Factor (EGF) の受容体に結合して、細胞増殖シグナル伝達を阻害する薬が開発された。また、後

者では、EGF 受容体のキナーゼを阻害することで、受容体から細胞の核へ至る刺激伝達経路を遮断することでがん細胞の増殖を抑制する薬が開発されている。分子標的とはがん細胞の増殖に関係する生体内の分子を標的として、その作用を阻害することでがん細胞増殖を抑制することから命名された。

・免疫チェックポイント阻害薬

一方、がんの免疫療法は従来から種々試みられてきたが、最近、がん細胞が体内の免疫系を抑制することで免疫細胞の一種であるキラーT細胞の攻撃を逃れ、増殖することが明らかになってきた。がん細胞はキラーT細胞の免疫抑制分子 (PD-1) と結合しキラーT細胞を無力化するが、ニボルマブはPD-1と結合し、このステップを阻害しがん細胞を排除する抗体医薬として開発された。

参考・引用文献

- (1) 中村 一基：「最新薬理学」第9版第17章抗悪性腫瘍薬 広川書店 p540 (2013)
- (2) 塚越 茂：「抗がん剤開発の軌跡」第1章抗がん剤開発の歴史 p11-25 先端医学社 1998 (平成10)
- (3) 草間 健：「技術の系統化調査報告書」3抗生物質・抗菌薬創製技術の系統化調査 国立科学博物館 2018 (平成30)
- (4) 塚越 茂：「抗がん剤開発の軌跡」第3章各種抗がん剤の特徴 p71-81 先端医学社 1998 (平成10)

(2) 薬剤耐性機構

がんの薬物による治療では、いずれ必ず薬に対して耐性のがんが生じてくるのが以前より認識されていた。この耐性は、細菌に対する抗生物質治療における耐性獲得メカニズムと同様のメカニズム、つまり、薬の治療によりその治療の前から存在する突然変異株の選択的な増殖で説明できると考えられている。臨床で検出される 1cm^3 のがんには、がん細胞が 10^9 個存在し、耐性がん細胞が 100 万個に 1 個出現すると考えると、薬剤耐性細胞の出現は必ず起こることであり避けられない。がん細胞をある化学療法で治療する場合、例えば3つの薬剤を併用するとその耐性がん細胞の出現確率は $10^6 \times 10^6 \times 10^6 = 10^{18}$ 分の 1 となり、生き残った耐性がん細胞が出現する確率はかなり低くなる。このような考えのもとに 1970 年代には化学療法の多剤併用量が実施され、小児の急性リンパ性白血病や、進行した非ホジキンリンパ腫の治療では高い治療率が得られた⁽¹⁾。

- 造血系のがん治療とは対照的に、固形がんの場合は、多剤併用療法によっても満足な治療成績が得られていない。その原因としていくつか挙げられるが、抗がん薬の治療に対する抵抗性獲得のメカニズム⁽²⁾として、
- ①抗がん薬を細胞外へくみ出す細胞膜の排出ポンプの存在
 - ②抗がん薬を分解する酵素の誘導と抗がん薬の分解と解毒作用の獲得
 - ③プロドラッグが体内で活性をもった抗がん薬に変換されなくなること
 - ④薬物にたいする親和性の高い結合の回避、変異した標的タンパク質を発現するがん細胞の出現、例えば、イマチニブに対してその標的である BCR-ABL タンパク質が変化して薬が結合しにくくなるようながん細胞の出現
 - ⑤薬物の標的経路をバイパスするタンパク質の活性化、標的が阻害されてもシグナルが伝達される場合、例えば、EGFR 阻害薬に対する RAS 遺伝子の活性化
 - ⑥がん細胞のアポトーシス誘導作用を弱めるような変異
 - ⑦がん細胞の薬にさらされる場所からの逃避、例えば、がん細胞が脳内に逃避すると抗がん薬は血液-脳関門によって脳内に入ることができないためその部位で増殖する
 - ⑧膀胱がんなどにおいて間質形成が生じ、薬物が血中からがん細胞へ届きにくくなること
- などが挙げられる。

参考・引用文献

- (1) ワインバーグ：「がんの生物学」 原著第2版 第16章がんの合理的な治療 p811-812 2017 (平成 28)
- (2) 坂井 隆之：「化学療法薬からのがん細胞のサバイバルメカニズム」 日薬理誌 127 巻 p342-347 (2006)

(3) 抗がん薬の市場

抗がん薬の売上規模はどのくらいあるのだろうか？ IQVIA の調査によると、2017 年の全世界の医療用医薬品市場は \$1.135 (trillion) といわれている⁽¹⁾。その内、米国の市場規模は \$466.6 (billion)、ヨーロッパ (EU) の市場規模は \$ 154.4billion で⁽¹⁾、我が国の市場規模は約 10.5 兆円である⁽²⁾。その中で、抗腫瘍剤の市場は第 1 位で約 1.1 兆円、第 2 位が糖尿病治療剤で約 5500 億円、第 3 位がレニン-アンジオテンシン系作用薬 (高血圧治療薬) で約 4400 億円、第 4 位が抗血栓生薬で約 4400 億円、となっている⁽²⁾。全世界では、がんの治療薬と支持療法の市場は 2017 年に \$133 (billion) となっている⁽³⁾。

個別の医薬品売上 (2016 年) を見ると、全世界で売上第 1 位は抗リウマチ薬のアダリムマブ (商品名：ヒュミラ) の \$16 (billion) でがん分野では第 4 位にリツキシマブ (商品名：リツキサン) が \$7.4 (billion) 入っている。売上上位 10 品目までにがん関係の治療薬はリツキシマブも含めて 4 製品が入っている (表 3.1-1)⁽⁴⁾。

また、我が国における抗がん薬の売上を見ると (表 3.1-2)、通算売上順位 100 位までに 17 品目入っており、その内、9 品目が分子標的薬で、免疫チェックポイント阻害薬も含まれている⁽⁵⁾。また、この中にはがんの骨転移による骨吸収を抑えるデノスマブも含まれている。

(注 76) 株式会社メディサーチ http://www.medisearch.co.jp/doukou_worldrank.html (2018.11.06 検索) を元に著者作成

表 3.1-1 医薬品売上トップ 10 (全世界：2016) (注 76)

順位	製品名 (一般名)	薬効分類	会社名 (国)	売上高 2016年 (単位: 百万米ドル)
1	ヒュミラ(アダリムマブ)	抗リウマチ薬	アッビイ(アメリカ)	16,078
2	ハーボニー(レジパスビル アセトン付加物, ソホスビル)	C型肝炎治療薬	ギリアド・サイエンシズ(アメリカ)	9,081
3	エンブレル(エタネルセプト)	抗リウマチ薬	アムジェン/ファイザー(アメリカ)	8,874
4	リツキサン(リツキシマブ)	抗悪性腫瘍剤	ロシュ(スイス)	7,409
5	レブラミド(レナリドミド)	抗がん剤	セルジーン(アメリカ)	6,974
6	レミケード(インフリキシマブ)	抗リウマチ/クローン薬	ヤンセン/メルク(アメリカ)	8,234
7	ハーセプチン(トラスツマブ)	抗悪性腫瘍剤	ロシュ	6,884
8	アバスタチン(ペバスツマブ)	抗悪性腫瘍剤	ロシュ(スイス)	6,883
9	ランタス(インスリングルアルギン)	インスリン製剤	サノフィ(フランス)	6,322
10	プレベナー13(肺炎球菌ワクチン)	小児肺炎球菌ワクチン	ファイザー(アメリカ)	5,718

表 3.1-2 医療用医薬品（抗がん薬） 国内売上高（2017）（注 77）

通算順位	一般名	製品名	社名	億円	備考
2	ペバシズマブ	アバステン	中外製薬	931	ヒト化抗VEGF抗体、世界初の血管新生阻害薬、大腸がん、非小細胞肺癌、再発乳がんなど
3	ニボルマブ	オプシーボ	小野薬品工業	901	ヒト型抗PD-1抗体、免疫チェックポイント阻害薬、メラノーマ、非小細胞肺癌など
18	リュープロレリン	リュープリン	武田薬品工業	476	LH-RHアゴニスト、ホルモン療法薬、前立腺がん、閉経前乳がんなど
23	ラムシルマブ	サイラムザ	イーライリリー	439	ヒト型抗VEGFR-2抗体、血管新生阻害薬、胃がん、非小細胞肺癌、大腸がんなど
32	ペメトレキセドナトリウム	アリムタ	イーライリリー	342	複数の葉酸代謝酵素阻害薬
34	トラスツズマブ	ハーセプチン	中外製薬	336	ヒト化抗Her2抗体、Her2陽性がん、胃がんなど
35	リツキシマブ	リツキサン	中外製薬	334	ヒトキメラ抗CD20抗体、未熟および成熟B細胞表面のCD20に結合、悪性リンパ腫治療薬
53	エンザルタミド	イクスタンジ	アステラス製薬	261	抗アンドロゲン薬、去勢抵抗性前立腺癌細胞のアンドロゲン受容体(AR)シグナル伝達阻害
54	イマチニブ	グリベック	ノバルティス	260	フィラデルフィア染色体陽性の慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病のbcr-ablチロシンキナーゼ阻害薬、PDGFR、KITチロシンキナーゼも阻害
66	バクリタキセル	アブラキサ	大塚HD	218	バクリタキセル注射剤（アルブミン懸濁型）
68	S-1	ティーエスワン	大鵬薬品	206	フルオロウラシル、ギメラシル、オテラシルカリウム配合剤
69	ニロチニブ	タシグナ	ノバルティス	204	Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害薬、イマチニブ耐性慢性骨髄性白血病、小児適用
72	パニツマブ	ベクティビックス	武田薬品工業	189	ヒト型抗EGFRモノクローナル抗体、EGFシグナル伝達阻害、大腸がん、
87	アレクチニブ	アレキサ	中外製薬	167	第2世代ALK阻害薬、クリゾチニブ耐性非小細胞肺癌増殖阻害、非小細胞肺癌、
88	エベロリムス	アフィニートル	ノバルティス	165	mTOR阻害薬、がんのシグナル伝達阻害
89	オキサリプラチン	エルプラット	ヤクルト本社	161	白金製剤
95	デノスマブ	ランマーク	第一三共	154	ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体、骨吸収抑制薬、前立腺がん、乳がん、肺がんの骨転移による骨吸収阻害

代謝拮抗薬 白金製剤 植物アルカロイド ホルモン療法薬 分子標的薬 免疫チェックポイント阻害薬

参考・引用文献

- (1) Global drug spending was \$1.135 trillion in 2017, says IQVIA, March 14, 2018, <http://pharmaceuticalcommerce.com/business-and-finance/global-drug-spending-was-1-135-trillion-in-2017-says-iqvia/> (2018.11.27 検索)
- (2) IQVIA 医薬品市場統計 <https://www.iqvia.com/ja-jp/locations/japan/thought-leadership/topline-market-data> (2018.11.27 検索)
- (3) Global oncology market to reach \$200bn by 2022: Iqvia report 29-May-2018 By Melissa Fassbender <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2018/05/29/Global-oncology-market-to-reach-200bn-by-2022-Iqvia-report> (2018.11.27 検索)
- (4) 株式会社 メディサーチ http://www.medisearch.co.jp/doukou_worldrank.html (2018.11.06 検索)
- (5) 株式会社 クイック <https://answers.ten-navi.com/pharmanews/14378/> (2018.11.06 検索)

（注 77） 株式会社 クイック <https://answers.ten-navi.com/pharmanews/14378/> (2018.11.06 検索) を元に著者作成
一般名のグレー網掛けは第 3 章各論で取り上げた

3.2 アルキル化薬

(1) ナイトロジェンマスタード - N - オキシド

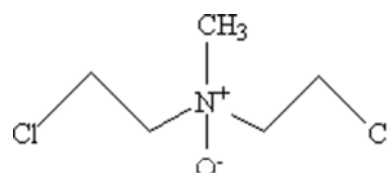


図 3.2-1 ナイトロジェンマスタード - N - オキシド
構造式（注 78）

第一次世界大戦で毒ガスとして使用されたマスタードガスの硫黄を窒素に変換し合成されたナイトロジェンマスタードは 3.1 項で述べたように、第二次世界大戦時の兵士への副作用の解明から考案された抗がん薬で、白血病治療などに用いられたが、毒性が大変に強いものであった。この毒性を軽減する目的で、石館守三、吉田富三らはナイトロジェンマスタードの塩酸塩を炭酸水素ナトリウム水溶液に溶かし、過酸化水素で酸化することによりナイトロジェンマスタード N- オキシド（商品名：ナイトロミン）を合成した（図 3.2-1）。

（注 78） 出典：厚生労働省 職場の安全サイト <http://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen/gmsds/0902.html> (2018.12.11 検索) より

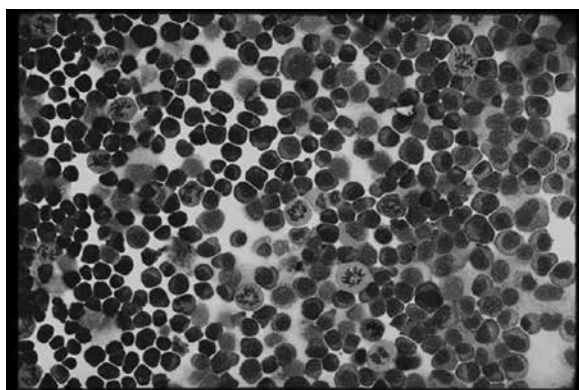


図 3.2-2 吉田肉腫 (注 79)

ナイトロジェンマスタード N- オキシドは動物実験で、ラット腫瘍の吉田肉腫 (図 3.2-2)、AH13 肝がん、マウス腫瘍のエルリッヒ Carcinoma、Sarcoma180 などに対して抗腫瘍活性を示し、毒性はナイトロジェンマスタードより軽減された^{(1), (2)}。ナイトロジェンマスタード N- オキシドの塩酸塩は、吉富製薬株式会社 (当時、現在の田辺三菱製薬株式会社) により抗悪性腫瘍剤として販売されたが、その後ドイツで開発されたシクロフォスファミド (商品名: エンドキサン) に市場を奪われ、現在は市販されていない。

ナイトロジェンマスタード N- オキシドはがん細胞の分裂中間期に作用し、巨細胞を形成させがん細胞の

細胞分裂を阻害すると考えられる。慢性リンパ性白血病, 慢性骨髄性白血病, 悪性リンパ腫 (ホジキン病, リンパ肉腫, 細網肉腫), 胃癌, 肺癌, 睾丸腫瘍などに用いられた⁽²⁾。

参考・引用文献

- (1) ナイトロミン添付文書
- (2) Yoshida T: "A memorandum of experiences in studies on chemotherapy of cancer with HN2 N-oxide" *Acta Unio Int Contra Cancrum* **13**, 413-416 (1957)
- (3) Yoshida T: "Studies on chemotherapy of cancer using ascites tumors of animals" *Acta Unio Int Contra Cancrum* **11**, 260-273 (1955)
- (4) 菅野晴夫: 「日本の科学者 吉田富三 生誕 100 年記念」がん化学療法の日 p35-55 編者 北川知之 樋野興雄 株メディカルトリビューン社 (2003)

(注 79) 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 <http://cellbank.nibiohn.go.jp/legacy/information/history/takaoka/tpict/rat04.htm> (2015.10.12 検索) 高岡聡子博士提供

(注 80) 福島県教育委員会 <http://www.gimu.fks.ed.jp/shidou/jiten/cgi-bin/index.cgi?sheet=detail&name=%A4%E8%A4%B7%A4%C0%A4%C8%A4%DF%A4%BE%A4%A6&area=%C0%F5%C0%EE%C4%AE&hen=jn> (2018.10.12 検索) より

吉田富三



図 3.2-3 吉田富三 (注 80)

ナイトロジェンマスタード N- オキシド (ナイトロミン) はわが国で開発された誘導体で、我が国の抗がん薬の第 1 号であった。この背景には、吉田富三が確立した吉田肉腫 (図 3.2-2) が薬剤スクリーニングで重要な役割を果たした。当時、吉田は佐々木研究所に所属しており、その上司である佐々木隆興からオルトアミドアゾトルオールを用いた発がん研究をまかされた。吉田はオルトアミドアゾトルオールをラットに長期間食べさせると、ラット肝臓ガンが発生することを発見し (1934 年)、世界で最初に化学物質を経口投与することにより、がんを形成させるのに成功した。さらに、1943 年、肝がんを砕いてラットの腹腔に注入したところ腹水腫瘍が形成され、のちに、吉田肉腫と呼ばれる複数系統のがんが樹立され、それらは、性質がそれぞれことなることから、がんには個性があることが明になった。吉田肉腫の発見は、その後、化学発がんの過程の解析、がんの生化学的研究へと発展した⁽³⁾。この系を用いて、抗がん剤の探索が開始され、化合物 47 種のうち、7 化合物が、がん細胞を殺すことができたが、ごくわずかな細胞が残り、1 化合物ではがん細胞を全て死滅させることはできなかった (1949 年) と報告されている。その後、1952 年に石館守三 (当時、東京大学) はナイトロジェンマスタードの毒性を軽減した化合物を合成し、吉田らと共同研究することによりナイトロミンが発見され、吉田肉腫を用いた薬剤スクリーニング方法が確立された (1956 年)⁽⁴⁾。

(2) シクロフォスファミド

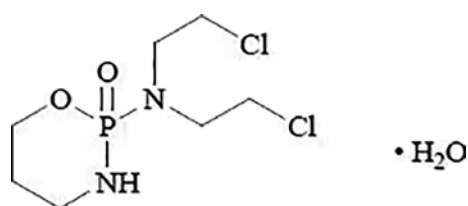


図 3.2-4 シクロフォスファミド構造式 (注 81)



図 3.2-5 注射用エンドキサン
(シクロフォスファミド) 100mg (注 82)

シクロフォスファミド (図 3.2-4) はナイトロジェンマスタードの毒性を低減させ、がん選択制を向上させる目的で、1958 年、ドイツでアーノルド (Arnold H) らにより合成された⁽¹⁾。本薬はプロドラッグで、in vitro では細胞毒性を示さず、がん細胞の中では活性化されず肝臓の薬物代謝酵素 P-450 によって代謝されて活性化される。生体内で活性化されたのちがん細胞の DNA 合成を阻害し、細胞分裂 G2 期に作用して M 期への移行を遅延させることで抗がん作用を発揮する⁽²⁾。アルキル化剤の中ではシクロフォスファミド (商品名：エンドキサン) の使用実績は大きく、プロドラッグ化がその要因と思われる。マウスのエールリッヒ肉腫 (Ehrlich Carcinoma)、ラットの吉田肉腫、などに対してがん増殖抑制効果を示し、マウス L1210、ラット腹水肝がん AH13 などでも宿主を延命させる効果が認められた^{(3), (4), (5)}。臨床では多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、神経腫瘍、などに対して表 3.2-1 のような成績が報告されている⁽⁶⁾。

表 3.2-1 シクロフォスファミドの臨床成績

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率(%)
多発性骨髄腫	159/362	43.9
悪性リンパ腫	616/1060	58.1
肺癌	152/537	28.3
乳癌	364/1005	36.2
急性白血病	134/382	35.1
真性多血症	2/3	—
子宮癌	63/304	20.7
卵巣癌	166/358	46.4
神経腫瘍	42/84	50.0
骨腫瘍	28/61	45.9
慢性白血病	92/191	48.2
咽頭癌	17/28	60.7
胃癌	57/270	21.1
膀胱癌	5/21	23.8
肝癌	13/33	39.4
結腸癌	31/132	23.5
睾丸腫瘍	17/27	63.0
絨毛性疾患	25/39	64.1
横紋筋肉腫	22/34	64.7
悪性黒色腫	11/45	24.4

参考・引用文献

- (1) Arnold H et al. : “Chemotherapeutic action of a cyclic nitrogen mustard phosphamide ester (B 518-ASTA) in experimental tumours of the rat” *Nature* **181**, 931 (1958)
- (2) Huang Z et al. : “Role of human liver microsomal CYP3A4 and CYP2B6 in catalyzing N-dechloroethylation of cyclophosphamide and ifosfamide” *Biochem Pharmacol* **59**, 961-972 (2000)
- (3) Boddy AV et al. : “Metabolism and pharmacokinetics of oxazaphosphorines” *Clin Pharmacokinet* **38**, 291-304 (2000)
- (4) Bagley CM et al. : “Clinical Pharmacology of Cyclophosphamides” *Cancer Res* **33**, 226-233 (1973)
- (5) 注射用エンドキサン 100mg/ 注射用エンドキサン 500mg インタビューフォーム
- (6) エンドキサン添付文書

(注 81) PMDA http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4211401D1033_1_17/ (2018.06.07 検索) より

(注 82) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 塩野義製薬株式会社 https://www.shionogi.co.jp/med/zaikai/drug_a/g012sg0000007dve.html (2018.06.07 検索) より

3.3 抗がん性抗生物質

(1) マイトマイシン

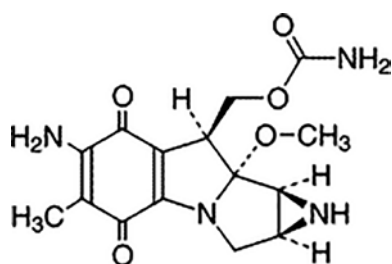


図 3.3-1 マイトマイシン構造式 (注 83)



図 3.3-2 マイトマイシン注用 2mg (注 84)

マイトマイシン (図 3.3-1) は 1955 年、北里研究所の秦藤樹らにより放線菌 *Streptomyces caespitosus* の培養口液から発見された抗がん性抗生物質で、A、B、C などの一連の化合物群である⁽¹⁾。赤紫色のマイトマイシンは強い抗菌作用と細胞毒性を示したが、様々な実験動物のがんに対して抗がん作用を示し、安定性が高く最も強い抗がん作用を示す物質としてマイトマイシン C が協和発酵工業株式会社 (当時、現在の協発酵キリン株式会社) の若木重敏らにより単離された⁽²⁾。協和発酵工業株式会社は 1956 年、抗がん薬マイトマイシン C を分離精製し工業化に成功した。

マウス、ラットの動物モデルでは幅広いがんに対して優れた抗がん効果が認められ、マイトマイシン C を 1mg から 2mg を腹腔内に投与することにより、エールリッヒ肉腫 (Ehrlich carcinoma) サルコーマ (Sarcoma) 180、P388 白血病細胞、吉田肉腫等に対して強い抗腫瘍効果が認められた^{(3), (4)}。抗がん薬の多くは細胞分裂が盛んで、増殖速度の速い細胞に働き、細胞が分裂する際には DNA の合成を必要とする。マイトマイシン C は、細胞内で還元され、その還元体が DNA のグアニンに結合することにより DNA 合成

(注 83) PMDA http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4231400D1031_1_11/ (2018.05.31 検索) より

(注 84) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 出展: 協和発酵キリン株式会社ホームページ <https://www.kksmile.com/druginfo/table/detail/559/all/#photo> (2015.05.31 検索) より

を阻害し、また、細胞内でフリーラジカルを生成して DNA 鎖を切断し複製を阻害することにより抗がん活性を示すと考えられ、がん細胞の細胞周期のなかで、DNA 合成前期 (G1 期) 後半から DNA 合成期 (S 期) 前半にある細胞は特に高い感受性を示した^{(5), (6)}。

臨床においても、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、胃がん、結腸・直腸がん、肺がん、膀胱がん、肝がん、子宮頸がん、子宮体がん、乳がんなど、幅広い抗がん効果があることが報告されている⁽⁷⁾。国内 49 施設で行われた 2,680 例のマイトマイシン C の臨床成績は、有効率 39.1% (1,049/2,680) であった ((医薬品再評価資料、1982 年)。マイトマイシン C 単独使用例の有効率は 39.4% (488/1,239) で、がん種別には表 3.3-1 のとおりである。

表 3.3-1 マイトマイシン C の臨床成績

疾患名	有効率 (有効例/症例)
胃 癌	29.7% (131/441)
結腸・直腸癌	34.4% (11/ 32)
肺 癌	36.7% (87/237)
肝 癌	29.4% (5/ 17)
子宮癌	67.2% (90/134)
乳 癌	50% (18/ 36)
頭頸部腫瘍	40% (8/ 20)
膀胱腫瘍	76.9% (40/ 52)
慢性白血病	95.0% (19/ 20)

また、他治療との併用例の有効率は 38.9% (561/1,441) であった。なお、マイトマイシン C の注入経路別の有効率は静脈内投与例 35.8% (867/2,419)、動脈内投与例 66.5% (129/194)、膀胱内注入等の局所注入例 79.1% (53/67) で、白血球の減少、血小板の減少、悪心嘔吐などの副作用が報告されている⁽⁸⁾。

今までに、数多くのマイトマイシン誘導体が合成され、その活性が調べられたが、マイトマイシン C より優れた抗がん活性を示す誘導体は発見されていない。

参考・引用文献

- (1) Hata T et al.: "Mitomycin, a new antibiotic from *Streptomyces*. I." *J Antibiotics Ser A* 9, 141 (1956)
- (2) Wakaki S et al.: "Isolation of new fractions of antitumor mitomycins" *Antibiot Chemother (Northfield)* 8, 228 (1958)
- (3) Sugiura K: "Studies in a tumor spectrum. VIII. The effect of mitomycin C on the growth of a variety of mouse, rat, and hamster tumors" *Cancer Res* 4, 438 (1959)

- (4) Kanamori H et al. : “Studies on antitumor activity of mitomycin” J Antibiotics 10, 120 (1957)
- (5) Iyer VN et al. : “A MOLECULAR MECHANISM OF MITOMYCIN ACTION: LINKING OF COMPLEMENTARY DNA STRANDS” Proc Natl Acad Sci U S A 50, 355 (1963)
- (6) Ohara H et al. : “Lethal effect of mitomycin-C on cultured mammalian cells” GANN 63, 317 (1972)
- (7) マイトマイシン注用2mg マイトマイシン注用10mg インタビューフォーム
- (8) マイトマイシンC添付文書

(2) ブレオマイシン

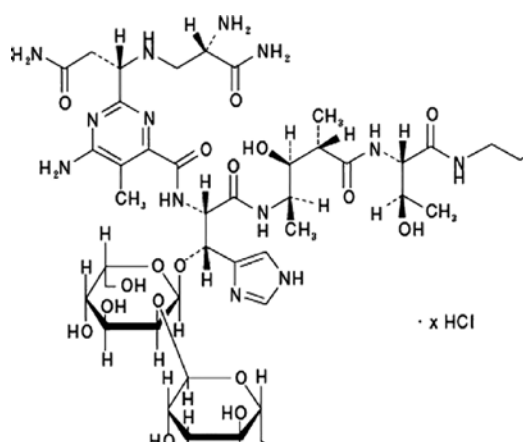


図 3.3-3 ブレオマイシン構造式 (注 85)



図 3.3-4 ブレオ（ブレオマイシン）注射用5mg (注 86)

(注 85) PMDA http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4234400D4032_1_08/ (2018.07.26 検索) より

(注 86) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 日本化薬株式会社 https://mink.nipponkayaku.co.jp/product/?action_product_detail=true&sid=blei (2018.07.26 検索) より

ペニシリンの発見以降、1943年にワックスマン (Waksman) が放線菌の培養口液からストレプトマイシンを発見し、第二次世界大戦を経て抗生物質は大きく発展したことから、1951年に梅沢浜夫（国立予防衛生研究所）は新たに抗がん性抗生物質の研究に着手し、1966年、Streptomyces Verticillus からブレオマイシン（図 3.3-3）を発見した。臨床ではブレオマイシンは扁平上皮癌に有効であることが明らかになった⁽¹⁾。

in vitro では HeLaS3 細胞、エールリッヒ腹水肝がん、吉田肉腫細胞などで、DNA 合成阻害、タンパク質合成阻害を示し、in vivo では犬のリンパ腫に対して効果を示しががんが消失した^{(2), (3), (4)}。ブレオマイシンの作用機序は、細胞中で鉄等に結合することで活性酸素を発生させ、がん細胞の DNA 合成阻害、DNA 鎖切断作用を示すと考えられている^{(2), (3), (4)}。

国内臨床試験では表 3.3-2 の通りの成績が得られている⁽⁶⁾。海外において、小児悪性リンパ腫などに対して、併用化学療法が実施されており、その有効率は、89.9% (161/179) であった⁽⁵⁾。副作用としては、骨髓抑制はほとんど生じず、吐き気や嘔吐も比較的軽い一方で、間質性肺炎、肺線維症、などが起きやすく重篤な副作用として報告されている⁽⁶⁾。

表 3.3-2 ブレオマイシンの国内臨床試験成績

疾患	有効率
皮膚癌	57.4%(58/101)
頭頸部癌	55.6%(69/124)
肺扁平上皮癌	50.0%(11/22)
食道癌	70.6%(36/51)
悪性リンパ腫	73.8%(31/42)
子宮頸癌	57.1%(52/91)
神経膠腫	41.0%(16/39)
甲状腺癌	71.1%(32/45)
胚細胞腫瘍※	53.3%(32/60)

梅沢浜夫

微生物の培養口液中に抗菌物質が存在することはペニシリンの発見により、第二次世界大戦以前から注目を集めていたが、戦中、梅沢はペニシリンの単離に成功し、その後、1955年には放線菌 *Streptomyces kanamyceticus* から当時課題となっていた耐性ブドウ球菌、耐性グラム陰性菌、耐性結核菌等に効果を発揮し有効なカナマイシンを発見した。カナマイシンの収益を元に1958年に（財）微生物研究会が設立され、1962年に微生物研究所へと発展している。

一方、1951年頃には、ペニシリン、ストレプトマイシン、クロラムフェニコール、クロロオキシテトラサイクリンなどが発見されており、結核にはまだ不十分であったが細菌による病気は治るようになっていた。当時の微生物学者は細菌より小さいウイルスの治療薬の探索を試みており、梅沢も細胞のなかで増える日本脳炎ウイルスの増殖を抑制する薬の研究に着手していた。しかしウイルスの増殖を抑制する物質を見つけるのは難しく細胞の増殖を抑えることでウイルスの増殖を抑える物質がしばしば見つかったことから、梅沢は吉田肉腫を用いてがん細胞の増殖を抑制する物質の研究に着手した⁽⁷⁾。

米国では、1945年ころからマスタードガスから発展したナイトロジェンマスタードが白血病治療に使われており、このころまでには研究はさらに発展していた（2.1項）。1953年頃に梅沢がザルコマイシンを発見し報告すると米国のメルク社の研究者が梅沢を訪問している⁽⁸⁾。米国の製薬企業も抗生物質の中から抗がん薬を探す研究に注目していたわけである。

1956年には抗がん薬として毒性の低いブレオマイシンが発見されたが、腎毒性のため開発は中止され、その後、1966年に腎毒性の少ないブレオマイシンが発見された。この物質は東京国立第一病院の市川篤二により扁平上皮がんに対する強い治療効果があることが明らかにされた⁽⁹⁾。その後、リンパ腫に対する効果が観察され、ホジキンリンパ腫の80%以上がブレオマイシンの注射で縮小し、その注射量は扁平上皮がんに対する注射量よりも少ないことが明らかになった。ブレオマイシンの構造は1978年に決定され、その後ブレオマイシンの作用メカニズムが明らかになり、それによると、ブレオマイシンはDNAとの反応後分解されず、酸素を活性化してDNAを破壊する。昭和41年に最初の論文が投稿されてから12年も苦労した研究であった、と梅沢は記している⁽¹⁰⁾。

参考・引用文献

- 1) 梅沢浜夫、滝田智久：「ブレオマイシンの科学と生物学的作用」、化学と生物、11、354-368、1973
- (2) Kunimoto T, et al. : “Modes of action of phleomycin, bleomycin and formycin on HeLa S3 cells in synchronized culture” J Antibiotics 20, 277-281 (1967)
- (3) Suzuki H et al. : “Mechanism of action of bleomycin. Studies with the growing culture of bacterial and tumor cells” J Antibiotics 21, 379-386 (1968)
- (4) Ishizuka M et al. : “Activity and toxicity of bleomycin” J Antibiotics 20, 15 (1967)
- (5) Weiner M.A et al. : “Randomized study of intensive MOPP-ABVD with or without low-dose total-nodal radiation therapy in the treatment of stages IIB, IIIA2, IIIB, and IV Hodgkin's disease in pediatric patients.: a Pediatric Oncology Group study” J Clin Oncol 15, 2769-2779 (1997)
- (6) ブレオマイシン添付文書
- (7) 梅沢浜夫：「抗生物質をもとめて」第3章 p85
文芸春秋社 1987（昭和62）

- (8) 梅沢浜夫：「抗生物質をもとめて」第3章 p91
文芸春秋社 1987（昭和62）
- (9) 梅沢浜夫：「抗生物質をもとめて」第3章 p99
文芸春秋社 1987（昭和62）
- (10) 梅沢浜夫：「抗生物質をもとめて」第3章 p103
文芸春秋社 1987（昭和62）

3.4 代謝拮抗薬

(1) メトトレキサート

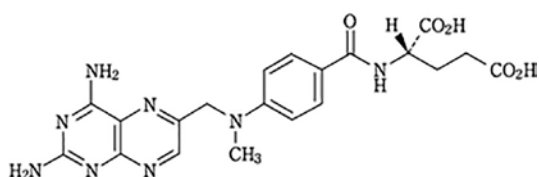


図 3.4-1 メトトレキサート構造式 (注 87)
アミノプテリンは N-CH₃ が N-H

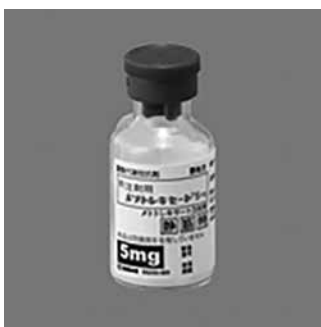


図 3.4-2 注射用メトトレキサート (注 88)
(メトトレキサート) 5mg

葉酸は悪性の貧血治療薬として 1940 年頃に発見されたが、当時小児白血病の治療に関心を持っていた米国のシドニー・ファーバー (Sidney Farber) は、葉酸を治療に用いたところ小児白血病は治癒するどころか逆に悪化するという結果を招いた⁽¹⁾。そこで、葉酸が白血病を悪化させるなら葉酸の作用をブロックする化合物が白血病治療に効果があるかもしれないと考え、米国アメリカン・サイアナミッド社のレダリー研究所で合成された葉酸拮抗薬 (アミノプテリン) を用いて小児白血病患者に投与したところ、白血病細胞は消失し、しばらく治療効果が得られた⁽²⁾。その後、葉酸拮抗薬は種々合成され、その中でメトトレキサート (図 3.4-1) がより優れた効果を示すことが明らかになった⁽³⁾。

一方、米国のミン・チュー・リー (Min Chiu Li) とロイ・ハーツ (Roy Hertz) らは絨毛がん (胎盤のがん) の患者に対してメトトレキサートを使用したところ、がんがほとんど消失するという劇的な成果が得られた⁽⁴⁾。ところが、がんが産生するバイオマー

カーである血中の絨毛性ゴナドトロピン量はゼロにはならなかった^(注 89) ことから、リーらは、患者の体内にがん細胞がまだ残っているに違いないと考え、重大な副作用が予想される程の大量の薬剤を患者に与え続けた。その結果、血中の絨毛性ゴナドトロピンは消失し、最終的に何か月もの期間、がんの再発は抑えられるという驚くべき結果が得られた⁽⁴⁾。このことから、薬によるがんの治療においては、がんの肉眼所見が消えたのちも長期にわたって大量に薬を与えればがんが治癒する、という後の抗がん薬によるがん治療における重要な知見が得られ、メトトレキサートによる絨毛がん治療は成人のがんが完治した最初の例となったのである。

白血病細胞やがん細胞では細胞の分裂に必要な核酸合成が亢進しており、メトトレキサートは核酸合成に必須の酵素である dihydrofolate reductase (DHFR) の活性を抑制し、還元型葉酸を枯渇させることによりがん細胞の増殖を抑制する⁽³⁾。国内で実施された臨床試験では奏効率が 36.1% と報告されている⁽⁵⁾。なお、メトトレキサートは今日、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、絨毛がんの治療に用いられるが⁽³⁾、合わせて、自己免疫疾患の重要な治療薬として使用されている。

参考・引用文献

- (1) Farber S : “Some observations on the effect of folic acid antagonists on acute leukemia and other forms of incurable cancer” *Blood* **4**, 160-167 (1949)
- (2) Farber S et al. : “Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin)” *N Engl J Med* **238**, 787-793 (1948)
- (3) メトトレキサートインタビューフォーム
- (4) LI MC, HERTZ R, BERGENSTAL DM : “Therapy of choriocarcinoma and related trophoblastic tumors with folic acid and purine antagonists” *N Engl J Med* **259**, 66-74 (1958)
- (5) 野村 雍夫ほか : 「原発進行・再発乳癌に対する Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-fluorouracil (CMF) 併用療法の臨床的検討」 *癌と化学療法* **21**, p1949-1956 (1994)

(注 87) PMDA http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/2/671450_4222400A1036_2_1F (2018.07.26 検索) より

(注 88) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 ファイザー株式会社 https://pfizerpro.jp/cs/sv/pfizerpro/di/Page/1259675500449/1259672459385#det_c (2018.07.26 検索) より

(注 89) ゴナドトロピンの値がゼロにならないということはがんが残っていることを示しており、実際、そのような患者はがんが再発した

(2) フルオロウラシル

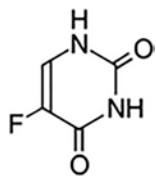


図 3.4-3 フルオロウラシル構造式 (注 90)



図 3.4-4 5-FU (フルオロウラシル) 注 250mg (注 91)

フルオロウラシル (図 3.4-3) はロバート・ダシンスキー (Robert Duschinsky) らにより 1956 年に合成され、1957 年にチャールス・ハイデルベルガー (Charles Heidelberger) らにより抗がん活性があることが示されたピリミジン^(注 92) 類縁体で、がん細胞は正常細胞より感受性が高いという予測のもとに創製された⁽¹⁾。

フルオロウラシルは米国国立がん研究所 (NCI) 抗がんスクリーニングモデルの L1210 白血病細胞、P388 白血病細胞、B16 メラノーマ、Colon38 などの固形腫瘍で抗がん活性を示し、またサルコーマ (Sarcoma) 180、吉田肉腫を用いた *in vivo* 試験においても腫瘍増殖抑制効果を示したと報告されている⁽¹⁾。フルオロウラシルはチミジル酸合成酵素の阻害、RNA への挿入、DNA への挿入、を介して DNA の断片化を引き起こし細胞死を誘導する⁽¹⁾。

臨床において、フルオロウラシルおよびその誘導体は 40 年以上にわたって、食道がん、胃がん、膵がん、大腸がん、肝がんなどの消化器系がんから乳がん、皮膚がんなど幅広いがんに対して効果を示してきた⁽²⁾。フルオロウラシルの代謝研究や作用機序研究の進歩により、ロイコボリン、メトトレキサートとの併用によりその効果が強く発揮されることが明らかになった。また、シスプラチン、放射線療法との併用により相乗

的に抗がん効果が高まることが示され、転移性の大腸がんの治療や初期の大腸がんのアジュバント療法に用いられている⁽³⁾。1982 年の医薬品再評価資料における国内での臨床成績の概要によると、胃がん、肝がん、結腸・直腸がん、乳がん、水がん、子宮がん、卵巣がん、食道がん、肺がん、頭頸部がんが有効であると報告されている⁽¹⁾。

フルオロウラシルが長年使用されている理由は、効果の増強や有害反応の軽減をはかることができるようになってきたからであり、さらにプロドラッグ化することにより飲み薬として利用可能になり副作用も低減できるようになったことがあげられる⁽²⁾。

参考・引用文献

- (1) 5-Fu インタビューフォーム
 - (2) 塚越茂:「抗がん剤開発の軌跡」第 3 章 p58 先端医学社 (1998)
 - (3) Grem JL: “5-Fluorouracil: forty-plus and still ticking. A review of its preclinical and clinical development” *Invest New Drugs* 18, 299-313 (2000)
- (3) S-1 (Tegafur・Gimeracil・Oteracil potassium)

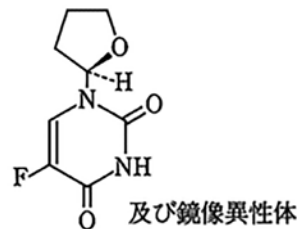


図 3.4-5 テガフル構造式 (注 93)

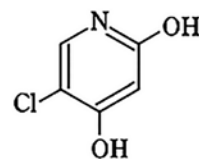


図 3.4-6 ギメラシル構造式 (注 94)

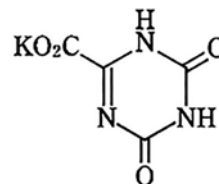


図 3.4-7 オテラシルカリウム構造式 (注 95)

(注 90) PMDA http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4223401A3022_1_09/ (2018.08.16 検索) より

(注 91) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 出展: 協和発酵キリン株式会社ホームページ <https://www.kksmile.com/druginfo/table/search/ha/> (2018.08.16 検索) より

(注 92) DNA、RNA を構成する核酸塩基である、チミン、シトシン、ウラシルはピリミジンを母骨格としている

(注 93) PMDA http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4229101F1026_1_04/ (2018.10.12 検索) より

(注 94) PMDA http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4229101F1026_1_04/ (2018.10.12 検索) より

(注 95) PMDA http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4229101F1026_1_04/ (2018.10.12 検索) より



図 3.4-8 ティーエスワン (S-1) OD 錠 (注 96)

S-1 は世界中で使用されているフルオロウラシルの抗がん作用を高め、副作用を軽減するために開発された⁽¹⁾。フルオロウラシルのプロドラッグであるテガフル (図 3.4.5) とフルオロウラシルの分解酵素の阻害剤であるギメラシル (図 3.4.6) とフルオロウラシルの消化管毒性を阻害するオテラシルカリウム (図 3.4.7) をモル比で 1:0.4:1 に配合された経口の抗がん薬で、テガフルとその阻害薬のギメラシルとの配合比は吉田肉腫を用いた抗がん作用を測定することにより決定された⁽²⁾。1991 年から基礎検討が開始され、1993 年に国内臨床試験が開始され、胃がんに対する有効性と安全性が確認され、1999 年に我が国で承認が得られた⁽²⁾。その後、頭頸部がん、結腸・直腸がん、非小細胞肺癌、再発乳がん、膵がん、胆道がんが承認を得たと報告されている⁽²⁾。本薬の中のテガフルは肝臓の代謝酵素により代謝を受けてフルオロウラシルに変換されるが、ギメラシルは肝臓に分布するフルオロウラシルの代謝酵素であるジヒドロピリジンデヒドロゲナーゼを選択的に阻害し、テガフルより生成されるフルオロウラシルの分解を抑え、濃度を上昇させる。その結果、がん組織内でフルオロウラシルの濃度が高まり抗がん活性が増強される⁽³⁾。またオテラシルカリウムは主に消化管組織に分布しているオロテートホスホリボシルトランスフェラーゼを選択的に阻害し、消化管毒性を低減する⁽³⁾。本薬は、テガフルとギメラシルにより血中およびがん組織内のフルオロウラシル濃度を高濃度で長時間持続させ、オテラシルカリウムによって消化管障害を軽減する作用を一つの薬剤で達成しているところに特徴がある⁽²⁾。

(注 96) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 大鵬薬品工業株式会社 https://www.taiho.co.jp/medical/product/detail/download/index.html?_pspCode=62&_pspSubCode=8&_packGroupId=1297&_productGroupId=882 (2018.10.12 検索) より

参考・引用文献

- (1) 白坂哲彦:「S-1 誕生」, 第 4 章, p166, エビデンス社 (2006)
- (2) TS-1 インタビューフォーム
- (3) 大鵬薬品工業株式会社 <https://www.taiho.co.jp/medical/brand/ts-1/outline/cnt02.html> (2018.8.16 検索)

(4) カペシタビン

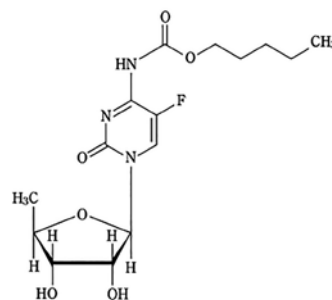


図 3.4-9 カペシタビン構造式 (注 97)



図 3.4-10 セローダ (カペシタビン) 300 (注 98)

カペシタビン (図 3.4.9) は日本ロッシュ研究所 (当時、現在の中外製薬株式会社鎌倉研究所) で創製された経口のフルオロピリミジンで、経口投与された場合そのままの形で消化管で吸収され、肝臓において代謝を受け、数段階の化合物を経てがん組織内においてフルオロウラシルに変換され抗がん作用を発揮する⁽¹⁾。骨髄や消化管では活性体になりにくくデザインされた化合物で、骨髄あるいは消化管毒性が軽減されるところに特徴がある⁽¹⁾。カペシタビンはヒト結腸がん HCT116 を移植された担癌マウスのがん組織内でフルオロウラシルあるいはその活性体であるフルオロデオキシ UMP が検出され、カペシタビンが活性本体に変換されることが明らかになったと報告されている⁽¹⁾。

(注 97) PMDA http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4223005F1022_1_22/ (2018.10.12 検索) より

(注 98) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 中外製薬株式会社 https://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/drug/xel_f10300/img/index.html (2018.10.12 検索) より

カペシタビンはヒトがん（乳がん MX-1、大腸がん HCT116 など）を移植したヌードマウスでがんの増殖を抑制し⁽²⁾ またヒト乳がん細胞あるいはヒト大腸がん細胞を移植したヌードマウスで、他の抗がん剤（オキサリプラチンなど）との併用でがんの増殖抑制を示した⁽³⁾。

臨床では、手術不能または再発乳がんを対象としてアントラサイクリンおよびタキサン耐性の乳がん⁽⁴⁾、およびトラスツズマブ投与歴のある乳がん患者を対象としてラパチニブとの併用で承認されている⁽⁵⁾。また、結腸がんの術後補助化学療法でも米国で承認を得ている⁽⁶⁾。

参考・引用文献

- (1) ゼローダ錠 300 インタビューフォーム
- (2) Ishikawa T et al. : “Antitumor activities of a novel fluoropyrimidine, N4-pentyloxycarbonyl-5'-deoxy-5-fluorocytidine (capecitabine)” *Biol Pharm Bull* **21**, 713-717 (1998)
- (3) Yanagisawa M et al. : “Antitumor activity of bevacizumab in combination with capecitabine and oxaliplatin in human colorectal cancer xenograft models” *Oncol Rep* **22**, 241-247 (2009)
- (4) Blum JL : “Xeloda in the treatment of metastatic breast cancer” *Oncology* **57** Suppl 1, 16-20 (1999)
- (5) Geyer CE et al. : “Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer” *N Engl J Med* **355**, 2733-2743 (2006)
- (6) Twelves C et al. : “Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer” *N Engl J Med* **352**, 2696-2704 (2005)

(5) 6-メルカプトプリン

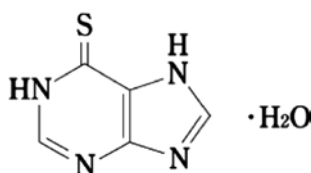


図 3.4-11 6-メルカプトプリン構造式 (注 99)



図 3.4-12 ロイケリン (6-メルカプトプリン) 散 10% (注 100)

6-メルカプトプリン (図 3.4-11) は一連のチオプリン誘導体と共に英国バロウス・ウェルカム社 (当時、現在の英国グラクソ・スミスクライン社) のガートルード・エリオン (Gertrude B. Elion) と ジョージ・ハッチングス (George H. Hitchings) により 1952 年に合成され、抗がん活性があることが確認された⁽¹⁾。米国のジョセフ・バーチェナル (Joseph Burchenal) らにより小児急性リンパ性白血病の臨床試験が行われ、白血病細胞は治療開始から数日後には急速に血中、骨髄から消失し、しばらくは治療効果が得られた⁽²⁾。その後、メトトレキサートと 6-メルカプトプリンの併用療法が実施された。白血病の治療は当時まだ手探りの状態の中で、それまでは施設によって治療方法のばらつきがあった臨床試験が、複数の施設においてはじめて同一のプロトコルを用いて実施された例となった⁽³⁾。メトトレキサートと 6-メルカプトプリンの併用療法の後に、多剤の併用療法も実施され、重大な副作用にもかかわらず、より長期間にわたって徹底的に治療することにより長期間にわたって抗がん薬の効果が持続するということがわかってきた⁽⁴⁾。6-メルカプトプリン DNA、RNA 合成に必要な核酸の生合成、代謝を阻害することにより DNA、RNA の合成を阻害し細胞の増殖を抑制する⁽¹⁾ が、これらのチオプリンを含む一連の化合物は急性白血病だけでなく痛風、ウイルス感染および臓器移植後の免疫抑制剤として用いられた。エリオンとハッチングスは 1988 年に薬物研究の分野でノーベル生理学・医学賞を受賞している。New York Times 誌によると「エリオンはサイエンスで仕事を続けることがまれであった不況の時代を耐えて、女性であるということと学位を持っていないというハンディキャップとに打ち勝ち、製薬会社の社員にノーベル賞が贈られたということは非常にまれなことである」と記している⁽⁵⁾。

(注 100) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 大原薬品工業株式会社 https://www.ohara-ch.co.jp/staff/photo.php?code=121&photo=shape_02_01 (2018.10.12 検索) より

(注 99) PMDA http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4221001B1052_1_06/ (2018.10.12 検索) より

参考・引用文献

- (1) ロイケリンインタビューフォーム
- (2) Burchenal JH et al. : “Clinical evaluation of a new antimetabolite, 6-mercaptopurine, in the treatment of leukemia and allied diseases” *Blood* **8**, 965-999 (1953)
- (3) Frei E et al. : “A comparative study of two regimens of combination chemotherapy in acute leukemia” *Blood* **13**, 1126-1148 (1958)
- (4) DeVita VT Jr, Chu E : “A history of cancer chemotherapy” *Cancer Res* **68**, 8643-8653 (2008)
- (5) Katherline Bouton : “THE NOBEL PAIR” *Archives* 1989, The New York Times Magazine, <https://www.nytimes.com/1989/01/29/magazine/the-nobel-pair.html?pagewanted=all> (2018.10.12 検索)

3.5 天然物由来物質

(1) ビンクリスチン

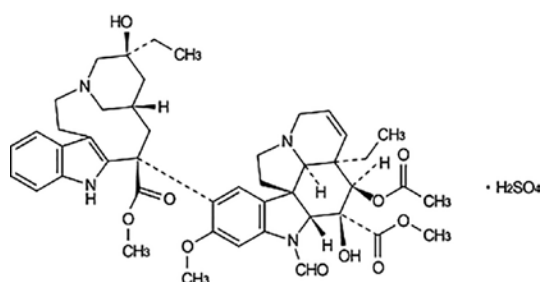


図 3.5-1 ビンクリスチン構造式 (注 101)



図 3.5-2 オンコビン (ビンクリスチン) 注射用 1mg (注 102)

ビンクリスチン (図 3.5-1) はマダガスカル原産のニチニチソウ (図 3.5-3) から抽出された非常に毒性の強い植物性のアルカロイドで⁽¹⁾、カナダのウエスタンオンタリオ大学と米国の製薬会社イーライリリー・リサーチラボラトリー (Eli Lilly Research Laboratories) の研究者によって独立して研究されていた⁽²⁾。もともとは抗糖尿病薬として研究されていたが、1959 年にイーライリリー社の研究グループによって、ごく少量で白血病細胞を殺傷する作用があり、P-1534 白血病細胞を移植されたマウスの生存期間を延長させる活性があることが発見された⁽³⁾。さらに S-180 腹水腫瘍が移植されたマウスに対しても生存を延長させ、マウスの Ridgeway 骨肉腫にたいしても腫瘍増殖抑制効果を示すことが明らかになった⁽⁴⁾。がん細胞は絶えず細胞分裂を繰り返して増殖するが、細胞が増殖する際には複製された DNA が新しい細胞に分配される。ビンクリスチンはその過程で働く微小管の集合を阻害することにより細胞分裂を抑え、細胞死を誘導する⁽⁵⁾。臨床では急性白血病、悪性リンパ腫や小児腫瘍に用いられ、他剤との併用で多発性骨髄腫などに効果があると報告されている⁽⁴⁾。



図 3.5-3 ニチニチソウ (注 103)

1960 年頃、米国のハワード・スキッパー (Howard E. Skipper) により、抗がん薬はがん細胞を一定の割合で死滅させる、つまり、抗がん薬を投与する回数が多くなればなるほどがん細胞は減少し最終的には 1 個以下になる、という重要な法則が発見され、さらに、複数の薬を併用するほうが高い抗がん効果が得られるということも明らかにされたのである⁽⁶⁾。この報告を受けて、1961 年、米国 NCI のエミル・フライ (Emil Frei) とエミル・フライライク (Emil Freireich) らにより、ビンクリスチン、メトトレキサート、メルカプトプリン、プレドニゾンの 4 剤併用療法が開始された (2.1 項)。

(注 101) PMDA http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4240400D1030_2_11/ (2018.08.02 検索) より

(注 102) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 日本化薬株式会社 https://mink.nipponkayaku.co.jp/product/?action_product_detail=true&sid=onci (2018.08.02 検索) より

(注 103) 日本大学薬学部 <http://mpgarden.pha.nihon-u.ac.jp/archives/medical/%E3%83%8B%E3%83%81%E3%83%8B%E3%83%81%E3%82%BD%E3%82%A6/> (2018.08.02 検索) より

参考・引用文献

- (1) Svoboda GH: "A note on several new alkaloids from *Vinca rosea* Linn. I. Leurosine, virosine, perivine" *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc* **47**, 834 (1958)
- (2) Johnson IS et al.: "The Vinca Alkaloids: A New Class of Oncolytic Agents" *Cancer Research* **23**, 1390-1427 (1963)
- (3) Johnson IS et al.: "Experimental Basis for Clinical Evaluation of Anti-Tumor Principles Derived from *Vinca rosea* Linn" *J Lab Clin Med* **54**, 880 (1959)
- (4) オンコピンインタビューフォーム
- (5) Kavallaris M: "Microtubules and resistance to tubulin-binding agents" *Nat Rev Cancer* **10**, 194-204 (2010)
- (6) Linda Simpson-Herren and Glynn P. Wheeler: "Howard Earle Skipper: In Memoriam (1915-2006)" *Cancer Res* **66**, 12035-12036 (2006)

(2) パクリタキセル

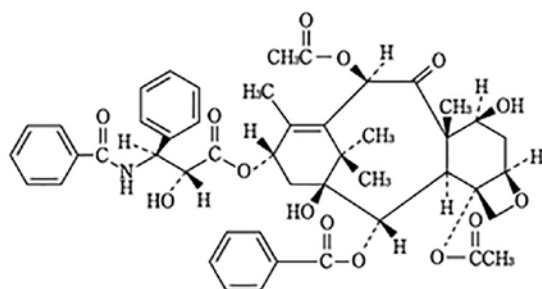


図 3.5-4 パクリタキセル構造式 (注 104)



図 3.5-5 タキソール (パクリタキセル) 注射液 30mg (注 105)

パクリタキセルはタキサンと総称される植物アルカロイドの一つで、昔からイチイ (*Taxus brevifolia* :

(注 104) PMDA http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4240406A1031_1_21/ (2018.08.02 検索) より

(注 105) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 <https://www.bmshealthcare.jp/medical/basic/phtx/index> (2018.08.02 検索) より

図 3.5-6) 由来の循環系の薬として使用されていた。1966 年、米国国立がん化学療養サービスセンター (Cancer Chemotherapy National Service Center, CCNSC、前述) において 35000 もの植物抽出物のスクリーニングで、マウス L1210 白血病細胞、P388 白血病細胞、ルイス肺がん (Lewis Lung Carcinoma) などに対して抗がん活性があることが発見され、1971 年にその構造 (図 3.5-4) が決定された⁽¹⁾。



図 3.5-6 イチイ (注 106)

その後、パクリタキセルには白血病マウスに対して抗がん活性があることが発見され⁽²⁾、また、1979 年にはパクリタキセルは細胞分裂時の微小管に結合して重合を促進し、脱重合を阻害することによって細胞分裂の M 期において細胞分裂を阻害する作用があることが明らかになった⁽³⁾。米国国立がん研究所 (NCI) は 1984 年に臨床試験を開始し、1991 年には米国ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社が臨床開発を継承し、1992 年に米国およびカナダにおいて卵巣がんに対して承認が得られた⁽⁴⁾。我が国においては、1997 年に卵巣がんに対して有効であることが明らかになり承認され⁽⁴⁾、その後、1999 年に非小細胞肺癌、乳がんに対して、2001 年には胃がんに対して承認を得ている。非小細胞肺癌に対する奏効率率は 35.0%、乳がんでは 33.9%、進行性・再発胃がんでは 23.4% あったと報告されている⁽⁴⁾。

参考・引用文献

- (1) Wani MC et al.: "Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*" *J Am Chem Soc* **93**, 2325-2327 (1971)
- (2) Fuchs DA, Johnson RK.: "Cytologic evidence

(注 106) つくば実験植物園 <http://www.tb.g.kahaku.go.jp/recommend/illustrated/result.php?pn=1&p=5&name=%E3%82%A4%E3%83%81%E3%82%A4&mode=easy&order=staff> (2018.08.02 検索) より

that taxol, an antineoplastic agent from *Taxus brevifolia*, acts as a mitotic spindle poison” *Cancer Treat Rep* **62**, 1219-1222 (1978)

- (3) Schiff PB et al.: “Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol” *Nature* **277**, 665-667 (1979)

- (4) タキソールインタビューフォーム

(3) エリブリン

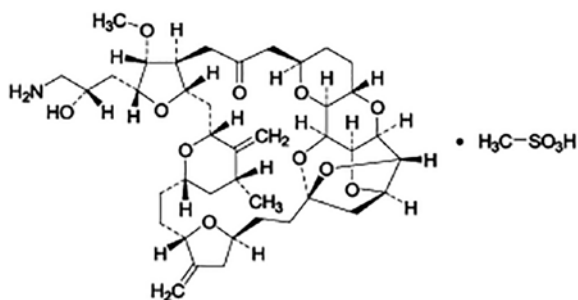


図 3.5-7 エリブリンメシル酸塩構造式 (注 107)



図 3.5-8 ハラヴェン（エリブリン）静注 1mg (注 108)

エリブリンメシル酸塩（図 3.5-7）は 1980 年代に上村大輔、平田義正ら（名古屋大学）により海洋生物であるクロイソカイメンから単離・構造決定されたハリコンドリン（Halichondrin B）をもとに、エーザイ株式会社によって誘導体が合成され、新規抗がん薬の開発が開始された⁽¹⁾。エリブリンは細胞が分裂する際に必要な細胞構成成分の微小管に作用し、それを構成しているチューブリンタンパク質の重合を阻害することによりがん細胞の増殖を抑制しアポトーシスを誘導する⁽¹⁾。in vitro ではヒト乳がん細胞株 MDA-MB-435 に対して強い増殖阻害活性を示し、in vivo ではヒト乳がん細胞 MDA-435、ヒト黒色腫 LOX、ヒト卵巣がん OVCAR-3、ヒト大腸がん COLO205 を移植したヌードマウスでがんの増殖を抑制した⁽²⁾。国内の臨

床第 2 相試験で化学療法歴のある乳がん患者に対してエリブリンは 21.3% の奏効率を示し、有効性が確認され、海外の臨床第 3 相試験（EMBRACE 試験）では既存の薬剤からなる治療群との比較において全生存期間の有意な延長が確認されたと報告されている⁽²⁾。2010 年 3 月に我が国、米国、ヨーロッパにおいて、手術不能または再発乳がんに対する治療薬として同日申請され、同年 11 月にアメリカ、2011 年 3 月にヨーロッパ、2011 年 4 月に我が国においても承認され、海外に何年も遅れることなくドラッグラグを生ぜずに承認されたことの意義は大きい⁽²⁾。

参考・引用文献

- (1) ハラヴェンインタビューフォーム
(2) 小山則行ら：「新規乳がん治療薬エリブリン（ハラヴェン静注 1mg）の抗腫瘍メカニズムと臨床効果」 *日薬理誌*（*Folia Pharmacol Jpn*）**138**, 209-217 (2011)

(4) イリノテカン

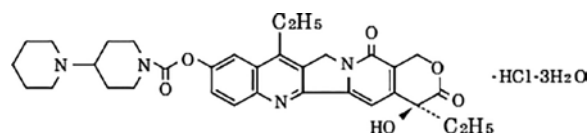


図 3.5-9 イリノテカン塩酸塩水和物構造式 (注 109)



図 3.5-10 カンプト（イリノテカン）点滴静注 40mg (注 110)

イリノテカンのもとなるカンプトテシン（CPT）は天然物から抗がん薬の探索を進めていた米国立がん研究所（NCI）が 1966 年、中国原産の喜樹（キジュ）の根・果実から抽出・単離に成功した。NCI では抗がん薬としての開発がすすめられたが、臨床第 2 相臨床試験で白血球の減少、出血性膀胱炎などの副作用により開発は中止された。その後、株式会社ヤクルトにおいてカンプトテシンの活性を向上させ毒性を軽減

(注 107) PMDA http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291420A1022_1_07/ (2018.10.10 検索) より

(注 108) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 エーザイ株式会社 https://medical.eisai.jp/products/HAL_V1/ (2018.10.10 検索) より

(注 109) PMDA http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/424040A1040_1_10/ (2018.08.02 検索) より

(注 110) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 ヤクルト株式会社 <https://www.yakult.co.jp/ph/products/detail.php?product=1#2> (2019.02.19 検索) より

カンプトテシン



図 3.5-11：クサミズキ (注 111)

トの研究者はカンプトテシン誘導体の合成のためにインド産のクサミズキ (図 3.5-11) を栽培し、そこからカンプトテシンを抽出し原料として使用し様々な誘導体を合成することに成功した。製薬会社として規模の小さなヤクルトは他の候補物質に移行することもできず、基本的なこともすべて手探りで進め、開発は第一製薬 (当時) と共に行うことになったとされている⁽⁴⁾。

民間薬や薬草などの天然物から抗がん薬候補化合物の探索を行っていた米国立がん研究所 (NCI) は中国南部を原産地とするヌマミズキ科の喜樹という木に含まれている植物アルカロイド、カンプトテシンにがん細胞の増殖を抑制する効果があること発見し、臨床開発に乗り出した。日本でも複数の製薬会社が同様にカンプトテシンから抗がん薬を創製しようと研究を開始したが、毒性および原料入手が困難なことから次から次へと開発を断念していった。ヤクルトは 1978 年からカンプトテシンの欠点を克服すべく、カンプトテシンの誘導体の合成に取り掛かった。ヤクル

させたイリノテカン塩酸塩水和物 (CPT-11) (図 3.5-9) が 1983 年に合成された⁽¹⁾。イリノテカンはいわゆるプロドラッグで、体内に取り込まれると肝臓等で分解、活性化され、抗がん作用を発揮する。イリノテカンの活性代謝物はマウスの白血病細胞である L1210、P388 およびヒトの白血病細胞株の K562、HL-60、MOLT-3、Raji などや、胃がん細胞株である MKN-45、MKN28、大腸がん細胞株の Colo201、膵がん細胞株の PANC-1 などの増殖を強く抑制した。また、ヒト悪性黒色腫瘍細胞株などを用いてパクリタキセル、ビンクリスチン、ドキソルビシンとの細胞増殖阻害活性を比較したところ、それらと同等の活性を示し、さらにマウスの L1210 白血病細胞、P388 白血病細胞、S180 肉腫、Lewis 肺がん、B16 メラノーマを移植したマウス動物モデルにおいて抗がん作用を示し、ヌードマウスに移植されたヒト腫瘍 (大腸がん Co-4、乳がん MX-1、肺がん QG-56、胃がん SC-6 など悪性黒色腫 SK-14) の増殖も抑制する効果があることが報告されている⁽¹⁾。

1986 年に株式会社ヤクルトと第一製薬株式会社 (当時、現在の第一三共株式会社) は共同で臨床試験を開始し、1991 年に非小細胞肺がん、小細胞肺がん、子宮頸がん、卵巣がんの適応について製造承認申請が行われ、1994 年 1 月に承認を得た。その後、1995 年には胃がん、大腸がん、乳がん、悪性リンパ腫などについても効能追加が承認されている。海外では、フランス、米国に展開されて臨床試験が実施され、フランス、米国ではフルオロウラシルに耐性になった転移ま

たは再発大腸がんで承認された。さらに日本では手術不能または再発大腸がんで、1995 年に製造承認を得ており人種差は認められずまたその奏効率は 13% から 24% を示したと報告されている⁽²⁾。

DNA トポイソメラーゼは DNA 鎖の複製時の切断と再結合を触媒する酵素で、イリノテカンは I 型トポイソメラーゼという酵素と複合体を形成し、安定化させることにより DNA の再結合が阻害され DNA 合成を阻害し、細胞分裂を抑制することが明らかになった⁽³⁾。

参考・引用文献

- (1) カンプト点滴静注インタビューフォーム
- (2) 寺田清：「欧米における抗がん剤の臨床開発 -CPT-11 の経験から」癌と化学療法 27, 1109-1116 (2000)
- (3) Hsiang YH et al.: "Arrest of DNA replication by drug-stabilized topoisomerase I-DNA cleavable complexes as a mechanism of cell killing by camptothecin" Cancer Res 49, 5077-5082 (1989)
- (4) 塩崎朝子：「新薬に挑んだ日本人科学者たち - 世界の患者を救った創薬の物語」第 4 章 p104 講談社 BlueBacks 2013

(注 111) 筑波実験植物園 <http://www.tbg.kahaku.go.jp/recommend/illustrated/result.php?pn=2&p=24&name=%E3%82%AF%E3%82%B5%E3%83%9F%E3%82%BA%E3%82%AD&mode=easy&season=all&order=ruby> (2019.01.06 検索) より

3.6 白金製剤

(1) シスプラチン (シス - ジアミンジクロロ白金)

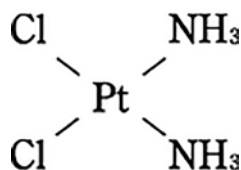


図 3.6-1 シスプラチン構造式 (注112)



図 3.6-2 プリプラチン (シスプラチン) 注10mg (注113)

シスプラチン (図 3.6-1) が大腸菌の細胞分裂を阻害する作用があることが1965年にバーネット・ローゼンバーグ (Barnet Rosenberg) により発見された。当初、ローゼンバーグは白金電極を用いて細菌に対する電流の影響を調べており、偶然にその増殖が抑制されることを発見しその原因が電流にあるのではなくてプラチナ電極が溶液中で化学物質に変換され白金の cis 配位体が大腸菌の DNA に作用して細胞分裂を抑えるということを明らかにした⁽¹⁾。1969年頃には、シスプラチンは L1210 マウス白血病細胞、P388 マウス白血病細胞の in vitro での増殖を抑制することが明らかにされ、1972年に米国 NCI の主導で精巣がんの治療に用いられたが腎毒性などの副作用が強く開発は断念された⁽²⁾。その後、シスプラチン投与時に大量に水分を補給し利尿剤を用いることで腎障害が軽減されることが明らかになり開発が再開され、急性白血病、リンパ腫、乳がんの併用療法で成功を収めた⁽³⁾。これに引き続いて、1978年に進行性の精巣がんにおいてシスプラチン、ビンブラスチン、ブレオマイシンの併用療法が実施され、治癒率は大きく改善され乳がんが続いて成人の固形がんの併用療法が有効であることが示され、精巣がんの大部分の患者で治癒が可能になった⁽⁴⁾。1978年、シスプラ

チンはカナダ、米国、次いでイギリス、フランス、ドイツで承認されている⁽²⁾。

国内の臨床試験ではシスプラチン単独投与で睾丸腫瘍、膀胱がん、卵巣がんが 50% 以上の奏効率が得られ⁽²⁾、今日では、精巣がんは完治可能で、卵巣がん、肺がん、膀胱がんなどでも有効であることが報告されている⁽²⁾。

参考・引用文献

- (1) Rosenberg B et al. : "INHIBITION OF CELL DIVISION IN ESCHERICHIA COLI BY ELECTROLYSIS PRODUCTS FROM A PLATINUM ELECTRODE" *Nature* **205**, 698-699 (1965)
- (2) プリプラチンインタビューフォーム
- (3) Hayes D et al. : "High dose cis-platinum diamine dichloride: amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis" *Cancer* **39**, 1372-1381 (1977)
- (4) Einhorn LH : "Testicular cancer as a model for a curable neoplasm: The Richard and Hinda Rosenthal" *Cancer Res* **41**, 3275-3280 (1981)

(2) オキサリプラチン

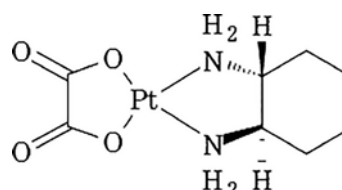


図 3.6-3 オキサリプラチン構造式 (注114)



図 3.6-4 エルプラット (オキサリプラチン) 点滴静注 50mg (注115)

1970年代に白金製剤であるシスプラチンが抗がん薬として広く使われ始めたが、腎毒性のために使い難く、さらにシスプラチンは耐性を生じやすいという欠点

(注112) PMDA http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291401A1089_1_09/ (2018.08.16 検索) より

(注113) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 <https://www.bmshealthcare.jp/medical/basic/phbp/index> (2018.08.16 検索) より

(注114) PMDA http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291410A1029_1_12/ (2018.08.16 検索) より

(注115) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 ヤクルト株式会社 <http://www.yakult.co.jp/ph/news/files/?type=news&id=145015555391.pdf> (2018.08.16 検索) より

を抱えていた。そのため、より腎毒性が少なくかつ耐性の生じにくい化合物の探索が続けられた。オキサリプラチン（図 3.6-3）は 1976 年に喜谷喜徳（名古屋市立大学）らによって合成され⁽¹⁾、1980 年初めにはマウス L1210 白血病細胞にたいする優れた抗がん作用が報告された⁽²⁾。ヒト膵がん細胞（PANC-1、MIA Paca-2 など）、胃がん細胞（AGS、MKN1、MKN74、など）に対しても細胞増殖抑制が認められ、その作用機序として、オキサリプラチンは生体内で変換され、がん細胞の DNA 鎖と共有結合することにより、DNA 鎖および DNA 鎖間に架橋を形成し、その結果、DNA の複製、転写を阻害することにより細胞増殖抑制を示すと報告されている⁽³⁾。さらに、ヌードマウスにヒト大腸がん細胞株 H-29、ヒト胃がん細胞株 MKN45 を移植した in vivo 試験でもオキサリプラチンは腫瘍増殖抑制効果のあることが報告されている⁽³⁾。しかしながら、イスの安全性試験で心毒性が認められたために国内では臨床開発に入ることなく研究開発は中止された。その後、臨床開発はスイスのデビオファーム（Debiopharm）社によりフランスで行われ、1996 年、治療歴のある結腸・直腸がんに対してフランス（ヨーロッパ）で承認を受け、米国では 2002 年、進行・再発の直腸・結腸がんの治療薬として承認された。

国内では、1990 年頃に臨床開発が開始されその後中止に追い込まれたが、デビオファーム社とヤクルト株式会社は 1997 年に国内でのライセンス契約を締結し、1999 年にヤクルト株式会社により臨床開発が再開された。フッ化ピリミジン治療抵抗性の進行・再発結腸・直腸がん症例を対象として検討され、奏効率は 8.8%、部分的に効果が得られた（Partial Response）割合とがんが進行しなかった（Stable Disease）割合の合計は 56.1% という良好な成績が得られ⁽⁴⁾、2005 年にフルオロウラシルとロイコボリンとの併用で治癒切除不能な進行・再発した結腸・直腸がんに対して承認を得た⁽³⁾。

この間、我が国での開発は二回中断されたもののヤクルトの研究・開発陣の努力の結果、喜谷が化合物を創製して以来、約 30 年後に我が国のがん治療に使用することが可能になった⁽⁵⁾。オキサリプラチンは白金系化合物で、大腸がんに対して単剤とともに 5-フルオロウラシル、ロイコボリンと併用される。ヤクルト株式会社は塩酸イリノテカン（商品名：カンプト注）を持っており、欧米ではオキサリプラチンとカンプト注は大腸がんに対する代表的な治療薬として使用されている。

参考・引用文献

(1) Kidani Y et al. : “Antitumor activity of

1,2-diaminocyclohexaneplatinum complexes against Sarcoma-180 ascites form” J Med Chem 21, 1315-1318 (1978)

(2) Kidani Y et al. : “Antitumor activity of platinum (II) complexes of 1,2-diamino-cyclohexane isomers” Gann 71, 637-643 (1980)

(3) エルプラット点滴静注インタビューフォーム

(4) 医薬ジャーナル 2004 年 4 月号、p1175

(5) 寺田清：「L-OHP（商品名：エルプラット）の開発の経緯」癌と化学療法 32,1203-1208 (2005)

3.7 ホルモン療法薬

(1) タモキシフェン

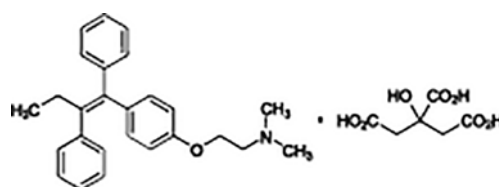


図 3.7-1 タモキシフェンナトリウム塩構造式（注 116）



図 3.7-2 ノルバデックス（タモキシフェン）錠 10mg（注 117）

タモキシフェン（図 3.7-1）は英国のインペリアルケミカルインダストリー社（Imperial Chemical Industries (ICI)）のウォルポール（Walpole AL）とハーバー（Michael J Harper）らによって合成された⁽¹⁾。当初は避妊薬としての開発が計画され、その当時発見されていたエストロゲン^(注 118)受容体にピタリと結合する化合物として合成された（図 3.7-3）。ところが、エストロゲンとしての作用は示さず、むしろエストロゲンの作用を阻害する活性を示したことから⁽²⁾、避妊薬としての開発は断念された。

当時、前立腺がん細胞の増殖には男性ホルモン（テストステロン）が関与しており、去勢によりテストス

（注 116） PMDA http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291003F1163_1_17/（2018.07.19 検索）より

（注 117） 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 アストラゼネカ株式会社 <http://med.astrazeneca.co.jp/product/NOL.html#>（2018.07.19 検索）より

（注 118） エストロゲンはエストロン、エストラジオール、エストリオールの 3 種類からなる

テロンの供給を遮断するかあるいは男性ホルモンに拮抗する女性ホルモンを投与すると前立腺がん細胞の増殖が抑制されることがハギンズ (Charles Huggins) によって明らかにされていた⁽³⁾。また、女性ホルモンのエストロゲンは正常な乳腺細胞を増殖させることも知られており、さらにエストロゲン受容体が1958年に発見され、乳がんはエストロゲン受容体陽性と陰性に分かれることも明らかにされていた⁽⁴⁾。

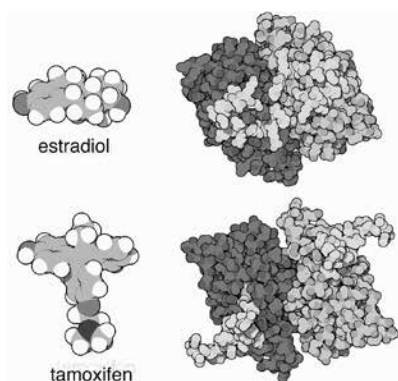


図 3.7-3 エストロゲン (エストラジオール)、タモキシフェンとエストロゲン受容体 (注 119)

このような背景から、男性ホルモンであるテストステロンを阻害すると前立腺がんの増殖が抑制されるように、エストロゲンを阻害すると乳がん細胞の増殖が抑えられることが期待されたことからタモキシフェンの臨床試験が開始された。その結果、タモキシフェンが投与された乳がん患者 46 名のうち 10 名でがんが縮小するという画期的な成果が得られた⁽⁵⁾。当初、避妊薬を目指して開発されていたタモキシフェンは、乳がんの増殖を抑制しその後の研究からタモキシフェンが有効である乳がんはエストロゲン受容体を発現しているということが明らかにされた⁽⁶⁾。タモキシフェンによる乳がんの増殖抑制は長くは続かずがんは再発することになるのだが、タモキシフェンはがんの増殖に関与する特定の分子 (エストロゲン受容体) を標的として作用し、がんの増殖を抑制するという分子標的薬のさがけとなった。

参考・引用文献

- (1) Harper MJ, Walpole AL : “Mode of Action of ICI46474 in Preventing Implantation in Rats” J Endocrinology 37, 83-92 (1967)

(注 119) 図右上はエストラジオールが結合したエストロゲン受容体で、緑色部分は DNA との結合部位、図右下はタモキシフェンが結合したエストロゲン受容体で、緑色部分のタンパク質構造が変化し不活性化されている。図左上：エストラジオール、図左下：タモキシフェン

© 日本蛋白質構造データバンク (PDBj) licensed under CC 表示 4.0 国際 <https://pdbj.org/mom/45> より

- (2) Kloppe A, Hall M : “New synthetic agent for the induction of ovulation: preliminary trials in women” Br Med J 1, 152-154 (1971)
- (3) Huggins C : “Endocrine Induced Regression of Cancers” Science 156, 1050-1054 (1967)
- (4) Jensen EV : “Estrogen receptor: ambiguities in the use of this term” Science 159, 1261 (1968)
- (5) Cole MP et al. : “A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer. An early clinical appraisal of ICI46474” Br J Cancer 25, 270-275 (1971)
- (6) Jordan VC: “Fourteenth Gaddum Memorial Lecture. A current view of tamoxifen for the treatment and prevention” Br J Pharmacol 110, 507-517 (1993)

(2) アナストロゾール

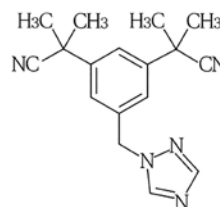


図 3.7-4 アナストロゾール構造式 (注 120)



図 3.7-5 アリミデックス (アナストロゾール) 錠 1mg (注 121)

女性ホルモンであるエストロゲンは、閉経後には卵巣からの産生が終了するが引き続き副腎から産生される男性ホルモンであるアンドロゲンからアロマターゼ (代謝酵素) によって作られる。アロマターゼを阻害する薬は閉経後のエストロゲン受容体陽性乳がん治療で最初に使用された。当初はアミノグルテチミドがアロマターゼ阻害薬として用いられたが、特異性に乏しく、副腎からのアルドステロンやコーチゾルの産生も抑制し、その結果副作用が認められた。1985 年に、英国ゼネカ社 (当時、現在のアストラゼネカ社) が探

(注 120) PMDA http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291010F1031_1_12/ (2018.07.19 検索) より

(注 121) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 アストラゼネカ株式会社 <http://med.astrazeneca.co.jp/product/ADX.html#> (2018.07.19 検索) より

素研究を開始し、アロマターゼを特異的に阻害し、選択性が高い化合物であるアナストロゾール (図 3.7-4) を創製した。アナストロゾールは第3世代のアロマターゼ阻害薬で第1世代のアミノグルテチミドより200倍もアロマターゼ酵素阻害活性が高い非ステロイド系薬物で⁽¹⁾、アロマターゼの天然の基質と競合して酵素の活性部位に可逆的結合する。そのため、薬が除かれるとアロマターゼ酵素活性は回復するが、薬が存在する限り酵素活性を阻害する⁽²⁾。

臨床においてアナストロゾールはタモキシフェンより奏効率が高く治療中および治療後にがんが悪化することなく生存する期間が長いことが示された⁽³⁾。一方で、骨折のリスクがタモキシフェンより高いことが報告されている⁽⁴⁾。アナストロゾールは閉経後の女性でエストロゲン受容体陽性乳がんの治療で承認され、アロマターゼを阻害する最初のがん治療薬になった⁽⁵⁾。

参考・引用文献

- (1) Dukes M et al. : "The preclinical pharmacology of "Arimidex" (anastrozole; ZD1033) —a potent, selective aromatase inhibitor" J Steroid Biochem Mol Biol 58, 439-445 (1996)
- (2) Buzdar A et al. : "Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial" Lancet Oncol 7, 633-643 (2006)
- (3) Howell A et al. : "Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer" Lancet 365, 60-62 (2005)
- (4) Baum M et al. : "Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial" Lancet 359, 2131-2139 (2002)
- (5) Milestones in Cancer Research and Discovery - National Cancer Institute <https://www.cancer.gov/research/progress/250-years-milestones> (2018.10.16 検索)

(3) リュープロレリン

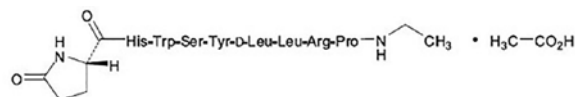


図 3.7-6 リュープロレリン酢酸塩構造式 (注122)



図 3.7-7 リュープロリン (リュープロレリン) 注射用 1.88mg (注123)

前立腺がんは近年急激に増加しているが、その多くは精巣および副腎から分泌される男性ホルモンにより増殖する。男性では脳の視床下部から性腺刺激ホルモン放出ホルモン (luteinizing hormone-releasing hormone: LH-RH) (注124) が分泌され、脳の下垂体に作用して黄体形成ホルモン (luteinizing hormone: LH) という性腺刺激ホルモンが分泌される。このホルモンが精巣に作用することにより男性ホルモン (テストステロン) が産生される (図 3.7-8)。

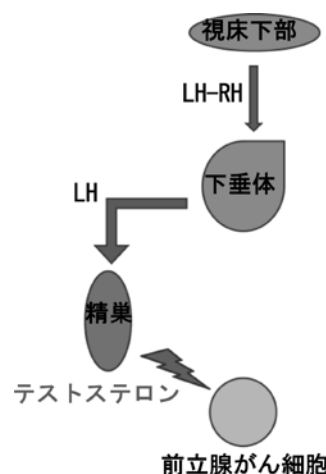


図 3.7-8 前立腺がん細胞とホルモン制御 (注125)

リュープロレリンは武田薬品工業株式会社の藤野政彦らによって創製され、LH-RHの6位のグリシンと10位のグリシン-アミド基 (Giy-NH₂) がそれぞれ

(注122) PMDA http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2499407G3030_1_07/ (2018.07.19 検索) より

(注123) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり製品の外観は予告なく変更され、製品は予告なく販売中止される可能性があり最新情報の確認が必要 武田薬品工業株式会社 https://www.takedamed.com/medicine/detail/?medicine_id=163 (2018.07.19 検索) より

(注124) GnRH (Gonadotropin releasing hormone) と呼ばれる

(注125) 著者作成

藤野政彦

LH-RH は 1971 年にアンドリュー・スカリー (Andrew W. Schally) らによって構造決定されたペプチドホルモンで、構造決定には大阪大学たんぱく質研究所の松尾壽之が大きく貢献した。この LH-RH は 10 個のアミノ酸からなるペプチドで、当初、武田薬品工業株式会社の藤野政彦らは LH-RH が脳下垂体に作用して FSH (Follicle stimulating hormone : 濾胞刺激ホルモン) を放出し、それが生殖腺に働いて女性ホルモンを放出させることに注目して、不妊治療薬の創製に挑戦していた。ところが LH-RH の 80 倍もの活性を示す誘導体であるリュープロレリンを合成し、動物に投与すると、逆に性腺機能が低下してしまうことを発見した。一方、前立腺がんの治療には男性ホルモンの分泌を抑制する治療法がハギンズ (Charles B. Huggins) らにより確立されていたことが知られていた。前立腺がんの場合は、男性ホルモンの分泌を抑制するためには精巣を除去する手術を行うか、または女性ホルモンを投与するなどの方法が用いられていたが、藤野らはリュープロレリンが性ホルモンの産生を長期にわたって抑制するということに注目して、前立腺がんの治療薬としての開発に舵を切り成功した⁽³⁾。

れ D-ロイシンと NH-CH₂-CH₃ に置換された構造を持つ (図 3.7-6)。リュープロレリンは天然の LH-RH より 80 倍もの高い活性を持つために、脳下垂体の LH-RH 受容体のダウンレギュレーションを引き起こして LH-RH 受容体数を減少させ、その結果、精巣からの男性ホルモンの産生を抑制する⁽¹⁾。前立腺がん移植ラットのがんの増殖はリュープロレリン酢酸塩徐放製剤の皮下投与により、去勢した場合と同程度に抑制される⁽²⁾。

臨床では前立腺がん患者を対象に 12 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 11.25mg が皮下投与され、奏効率は未治療の患者では 10 例中 10 例で CR^(注 126) または PR^(注 127) を示した、と報告されている⁽²⁾。世界で初めての前立腺がん用の注射用治療薬リュープロレリンは米国のアボット社と武田薬品工業株式会社の合弁会社である TAP 社より、1985 年に米国で Lupron Inj. (連日投与製剤) として発売された⁽³⁾。その後、連日投与による患者、医療従事者への負担軽減のため DDS (Drug Delivery System) による徐放製剤が開発され、1989 年に 4 週に 1 回投与の Lupron depot (徐放製剤) が開発され米国で発売され、1992 年には日本でも前立腺がん治療薬として発売された⁽²⁾。また、乳がんの約 60% は女性ホルモン (エストロゲン) によって増殖するが、リュープロレリンは前述のように脳下垂体の LH-RH 受容体数を減らし、その結果、卵巣を刺激する脳下垂体からの性腺刺激ホルモン FSH (濾胞刺激ホルモン) の分泌を抑制することで卵巣からのエストロゲンの分

泌を減らし、乳がん細胞の増殖を抑制することが明らかになり、1996 年に閉経前の乳がん治療薬として承認された⁽²⁾。

参考・引用文献

- (1) Plosker GL, Brogden RN : “Leuprorelin. A review of its pharmacology and therapeutic use in prostatic cancer, endometriosis and other sex hormone-related disorders” *Drugs* **48**, 930-967 (1994)
- (2) リュープリンインタビューフォーム
- (3) 塩崎朝子 : 「新薬に挑んだ日本人科学者たち - 世界の患者を救った創薬の物語」 第 6 章 p152 講談社 BlueBacks (2013)

参考

須藤勝一、他 : 「高活性 LH-RH アゴニストの徐放性製剤, TAP-144-SR の雄性ラットにおける薬理作用」薬理と治療, **18** (Suppl.3), 5515-5520 (1990)
前多敬一郎、他 : 「TAP-144 の徐放性製剤 (TAP-144-SR) の性腺機能抑制効果に関する検討」薬理と治療, **18**, 2615-2629 (1990)
須藤勝一、他 : 「高活性 LH-RH アゴニストの徐放性製剤, TAP-144-SR 投与後の雌性ラットにおける内分泌機能変化とその回復」薬理と治療, **18** (Suppl.3), 5521-5528 (1990)

(注 126) CR:Complete Response

(注 127) PR:Partial Response

3.8 生物学的応答調節薬

(1) インターフェロン



図 3.8-1 スミフェロン（インターフェロン α ）
バイアル 300 万 IU（注 128）



図 3.8-2 イムノマックス γ （インターフェロン γ ）注 50（注 129）



図 3.8-3 フェロン（インターフェロン β ）注射用 300 万（注 130）

インターフェロンは 1954 年に伝染病研究所の長野泰一⁽¹⁾ および 1957 年に英国のアリック・アイザックス (Alick Isaacs)、ジーン・リンデンマン (Jean Lindenmann) により、ウイルスの干渉現象に関係する物質として発見された⁽²⁾。インターフェロンにはいくつかのタイプがあることがこれまでの研究からわかってきており、I 型（インターフェロン α 、 β 、 ω ）、II 型（インターフェロン γ ）、III 型（インターフェロ

ン λ ）などに分類されている。各インターフェロンはそれぞれの型の受容体と結合すると、細胞内にシグナルを伝え、最終的に、抗ウイルス、増殖抑制、抗がん活性を示すタンパク質の発現を誘導する^{(3), (4)}。

インターフェロン α （図 3.8-1）はウイルス肝炎、腎がん、多発性骨髄腫などに、インターフェロン β （図 3.8-3）は自己免疫疾患である多発性硬化症に、インターフェロン γ （図 3.8-2）は腎がん、などの治療薬として使われている⁽⁵⁾。また 1980 年、インターフェロン α ⁽⁶⁾ および β ⁽⁷⁾ 遺伝子が日本人研究者により取得され、遺伝子組み換えインターフェロン α 2b（イントロン A：シェーリングプラウ社）と遺伝子組み換えインターフェロン α 2a（ロフェロン A：ホフマン・ラ・ロッシュ社）は米国でヘアリー白血病を対象として承認され、バイオ医薬品ががんの治療薬として承認された最初の製品となった。また、遺伝子組み換えのインターフェロン α 2b は 1995 年に悪性黒色腫、1997 年に濾胞性リンパ腫の治療薬として米国で承認され、また、インターフェロン α 2a は 1995 年に慢性骨髄性白血病の治療薬として承認されている⁽⁸⁾。わが国では天然型のインターフェロン β が東レ株式会社基礎研究所において正常二倍体線維芽細胞から製造され、東レ株式会社と第一製薬株式会社（当時、現在の第一三共株式会社）との共同開発により、1985 年に国内初のインターフェロン製剤で、細胞の大量培養技術を駆使して製造された生物学的製剤として膠芽腫（脳腫瘍の一種）、悪性黒色腫の治療薬として承認された⁽⁹⁾。またインターフェロン α （天然型）が大日本住友製薬株式会社により 1987 年に腎がん、多発性骨髄腫、1991 年にヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病の治療薬として製造承認を得ている⁽¹⁰⁾。さらに、インターフェロン γ （インターフェロン γ 1a：遺伝子組み換え）は塩野義製薬株式会社により 1989 年に腎がんの治療に有用であることが明らかにされ、製造承認されている⁽¹¹⁾。なお、現在では、インターフェロン製剤は多くが肝炎（B 型、C 型）の治療薬として使用されている。

参考・引用文献

- (1) NAGANO Y, KOJIMA Y : “Immunizing property of vaccinia virus inactivated by ultraviolet rays” C R Seances Soc Biol Fil 148 (19-20) , 1700-1702 (1954)
- (2) ISAACS A, LINDENMANN J : “Virus interference. I. The interferon.” Proc R Soc Lond B Biol Sci 147, 258-267 (1957)

(注 128) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 大日本住友製薬株式会社 <https://ds-pharma.jp/product/sumiferon/photodl.html?id=3&tab=1&status=old> (2018.08.23 検索) より

(注 129) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 共和薬品工業株式会社 <http://kyowacriticare.co.jp/seihin-info/info/imuno50.html> (2018.08.23 検索) より

(注 130) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 第一三共株式会社 https://www.medicallibrary-dsc.info/di/feron_300.php (2018.08.23 検索) より

- (3) Schroder K et al. : “Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions” J Leukoc Biol 75, 163-189 (2004)
- (4) Uddin S, Platanias LC : “Mechanisms of type-I interferon signal transduction” J Biochem Mol Biol 37, 635-641 (2004)
- (5) 塩崎朝子 : 「新薬に挑んだ日本人科学者たち - 世界の患者を救った創薬の物語」 第4章 p177 講談社 BlueBacks (2013)
- (6) Nagata S et al. : “The structure of one of the eight or more distinct chromosomal genes for human interferon-alpha” Nature 287, 401-408 (1980)
- (7) Taniguchi T et al. : “Molecular cloning of human interferon cDNA.” Proc Natl Acad Sci U S A 77, 4003-4006 (1980)
- (8) Bekisz J et al. : “Immunomodulatory effects of interferons in malignancies” J Interferon Cytokine Res 33, 154-161 (2013)
- (9) フェロン注射用 100 万インタビューフォーム
- (10) スミフェロン注バイアル 300 万 IU インタビューフォーム
- (11) イムノマックス - γ 注 50 インタビューフォーム

3.9 分子標的治療薬

(1) リツキシマブ



図 3.9-1 リツキサン (リツキシマブ) 点滴静注 100mg (注 131)

リツキシマブ (図 3.9-1) は米国のアイデックファーマシューティカル (IDEC Pharmaceuticals) 社 (当時、現在のバイオジェン (Biogen) 社) により創製されたヒトキメラ抗 CD20 モノクローナル抗体である。アイデック社は B 細胞の分化抗原である CD20 分子

に対するマウスモノクローナル抗体 IDEC-2B8 を作製しその可変部領域とヒト免疫グロブリン IgG1 の定常部領域を用いて本抗体を作製した⁽¹⁾。CD20 抗原はほとんどの B リンパ球に発現しており、B リンパ球以外の細胞には発現していないが⁽¹⁾、リツキシマブはその CD20 抗原に特異的に結合し、補体依存性細胞傷害作用 (complement-dependent cytotoxicity: CDC) 及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC) により標的細胞を溶解、破壊する。in vitro でリツキシマブは CD20 陽性細胞をヒト補体存在下で溶解させ、また CD20 陽性細胞にヒト末梢血リンパ球と IDEC-2B8 抗体を共存させると、標的である CD20 陽性細胞は破壊され、ADCC を示した⁽²⁾。

臨床では低悪性度の非ホジキンリンパ腫において 46% の奏効率を示し⁽³⁾、1997 年に米国 FDA の承認を得て上市された。また欧州では 1998 年に欧州医薬品庁 (EMA) により承認され上市された。リツキシマブと CHOP 療法との併用で低悪性度の B 細胞性濾胞性非ホジキンリンパ腫において 95% の奏効率が見られたと報告されており⁽⁴⁾、さらに、免疫モデュレーターであるサリドマイドとの併用でマンツル細胞リンパ腫 (B 細胞性悪性リンパ腫の一種) で相乗効果が得られたと報告されている⁽⁵⁾。

参考・引用文献

- (1) リツキサンインタビューフォーム
- (2) Reff ME et al. : “Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20” Blood 83, 435-445 (1994)
- (3) Maloney D, Grillo-López A, White C, et al. : “IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin’s lymphoma” Blood 90, 2188-2195 (1997)
- (4) Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, et al. : “Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy” J Clin Oncol 17, 268-276 (1999)
- (5) Kaufmann H, Raderer M, Wohrer S, et al. : “Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma” Blood 104, 2269-2271 (2004)

(注 131) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 中外製薬株式会社 https://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/drug/rit_via0100/sp/ppi/index.html?_back=1 (2018.11.09 検索) より

(2) トラスツズマブ



図 3.9-2 ハーセプチン（トラスツズマブ）注射用 150 (注132)

トラスツズマブ（図 3.9-2）は米国のジェネンテック社により創製されたヒト化モノクローナル抗体である。1990 年、HER2 受容体に結合し HER2 受容体を過剰発現しているヒトがん細胞の増殖を抑制するマウスモノクローナル抗体（4D5）が作製された。トラスツズマブはこのマウス抗体の抗原結合部位（CD 領域）

(注 132) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 中外製薬株式会社 https://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/onco/onco/drug/her_via0150_01/popup/img/external.html (2018.08.23 検索) より

のアミノ酸配列をヒト IgG1 の相当する部分に置換して作られたヒト化モノクローナル抗体で、CD 領域はマウスの配列を持ち、それ以外の約 95% はヒト IgG1 に由来する⁽¹⁾。トラスツズマブは乳がん細胞表面の HER2 受容体に特異的に結合すると免疫細胞がそれを認識して乳がん細胞を攻撃し排除する⁽²⁾。またトラスツズマブが、がん細胞表面の HER2 受容体に結合することで受容体の減少を引き起こし、その結果、細胞内への増殖シグナルを減少させがん細胞の増殖を抑えると考えられている⁽¹⁾。

in vivo で、HER2 遺伝子を導入したヒト乳がん MCF7-HER2 細胞や HER2 受容体を高発現しているヒト乳がん BT-474 細胞を移植したヌードマウスにトラスツズマブを与えると、がん細胞の増殖が抑制されたことからトラスツズマブには抗がん活性があることが明らかになった^{(3), (4)}。一方、トラスツズマブの in vitro のがん細胞の増殖抑制作用について、HER2 受容体の発現度の異なる乳がん細胞を用いて検討された結果、HER2 受容体の発現が高いほど抗 HER2 抗体 4D5 による細胞増殖抑制が強く認められた⁽²⁾。

ハーゼプチンの創製

1980 年代の初めころ、米国マサチューセッツ工科大学（MIT）のロバート・ワインバーグ（Robert Allan Weinberg）らはがん細胞からがん遺伝子を分離することに成功し、その中から、ラットの神経芽細胞腫から新たながん遺伝子、*neu*、を分離した。それまでに発見されたがん遺伝子 *RAS* や *mic* は細胞内のタンパク質であったが、この *neu* 遺伝子は細胞膜に結合し、細胞の外に顔を出しているタンパク質の遺伝子であった⁽⁵⁾。この時、すでにワインバーグの研究室のパディー（LC Padhy）は *neu* に対する抗体を用意していたが、ワインバーグの研究室では新たに発見された *neu* 遺伝子の分子メカニズムの研究に注力していたため、その抗体ががん細胞の増殖を抑制するかどうかは試されることは無かった。1986 年に米国のドレビン（Drebin）とグリーン（Greene）らにより抗 *neu* 抗体によってがん細胞の増殖が抑制されることが明らかにされたが⁽⁶⁾、薬としての可能性は追及されることがなかった。

一方、1984 年、ジェネンテック社のアクセル・ウーリッヒ（Axel Ullrich）らはヒトのがん遺伝子 *HER2/neu* を発見した⁽⁷⁾。ウーリッヒらの報告を聞いた米国カリフォルニア州立大学（UCLA）のデニス・スレイモン（Dennis Slamon）らはジェネンテック社との共同研究を開始し、この *HER2* 遺伝子をプローブとしてスレイモンの保有していたヒト乳がん組織を調べたところ、乳がんは *HER2* 陽性と陰性に分けられ、その約 1/4 が *HER2* 陽性であった。通常、*HER2* 受容体の数は細胞あたり 20000 個程度であるのに対して、これらの乳がんでは 200 万個もの受容体が発現しており、しかも *HER2* 陽性の乳がんは悪性度が高いことが明らかになった⁽⁸⁾。さらに *HER2* 受容体に対するマウスモノクローナル抗体がジェネンテック社の研究者らにより作製され、この抗体が *HER2* 陽性乳がん細胞が移植されたマウスに投与されたところ、乳がんの増殖が抑制された⁽⁹⁾。しかしながら、マウスの抗体をヒトに投与すると中和抗体が形成され、その作用が阻害されるためにヒトの治療には使えない。そこで、ジェネンテック社の研究者らはこのマウスの抗体から *HER2* との結合部位のアミノ酸配列はそのままにし、他の部位をヒト IgG1 に置換したヒト化モノクローナル抗体を作製した⁽¹⁰⁾。このヒト化モノクローナル抗体を用いた臨床試験が 1992 年より開始され、1998 年に乳がんの治療薬として米国で承認された⁽¹⁾。

1992 年より臨床試験が開始され、HER2 受容体の過剰発現が確認された乳がん患者に対してトラスツマブを単独で用いた時には 11% から 27% の症例で効果が認められ、アントラサイクリンとシクロフォスファミド、あるいはパクリタキセルとの併用ではさらに高い抗がん効果が得られた⁽¹⁾。1998 年に乳がんの治療薬として米国で承認され⁽¹⁾、我が国においては 1996 年に臨床第 1 相試験が開始され、2001 年 4 月に HER2 過剰発現が確認された転移性乳がんに対する治療薬として承認された⁽¹⁾。

参考・引用文献

- (1) ハーセプチン注射用 60、150 インタビューフォーム
- (2) Lewis GD et al. : “Differential responses of human tumor cell lines to anti-p185HER2 monoclonal antibodies” *Cancer Immunol Immunother* **37**, 255-63 (1993)
- (3) Pietras RJ et al. : “Remission of human breast cancer xenografts on therapy with humanized monoclonal antibody to HER-2 receptor and DNA-reactive drugs” *Oncogene* **17**, 2235-2249 (1998)
- (4) Baselga J et al. : “Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts” *Cancer Res* **58**, 2825-2831 (1998)
- (5) Padhy LC et al. : “Identification of a phosphoprotein specifically induced by the transforming DNA of rat neuroblastomas” *Cell* **28**, 865-871 (1982)
- (6) Drebin JA et al. : “Inhibition of tumor growth by a monoclonal antibody reactive with an oncogene-encoded tumor antigen” *Proc Natl Acad Sci U S A* **83**, 9129-9133 (1986)
- (7) Coussens L et al. : “Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene” *Science* **230**, 1132-1139 (1985)
- (8) Slamon DJ et al. : “Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene” *Science* **235**, 177-182 (1987)
- (9) Fendly BM, et al. : “Characterization of murine monoclonal antibodies reactive to either the human epidermal growth factor receptor or HER2/neu gene product” *Cancer Res* **50**, 1550-1558 (1990)
- (10) Carter P et al. : “Humanization of an anti-p185HER2 Antibody for Human Cancer Therapy” *Proc Natl Acad Sci U S A* **89**, 4285-4289 (1992)

(3) ベバシズマブ



図 3.9-3 アバスタチン (ベバシズマブ) 点滴静注 400mg/16mL (注 133)

ベバシズマブ (図 3.9-3) は米国のジェネンテック社により創製されたヒト化抗 VEGF モノクローナル抗体 IgG1 で⁽¹⁾、血管内皮細胞増殖因子 (Vascular endothelial growth factor A:VEGF) に結合し VEGF が内皮細胞に存在する VEGF 受容体に結合することを阻害する。VEGF は血管内皮細胞の増殖、遊走を促進し、内皮細胞の生存を維持する血管新生促進因子である。宿主の血管はがん細胞に栄養を補給し老廃物を除くなどその増殖、転移にとって必須であることが報告されていたが、ユダ・フォークマン (Judah Folkman) らは血管新生を阻害することによりがんを冬眠状態に維持することはヒトのがんを攻略する効果的な手段であることを 1971 年に提唱し、その後のがんをはじめとした血管新生阻害薬研究の潮流を築いた⁽²⁾。抗がん薬の創製において、がんそのものを標的にする薬の場合には、がん細胞の巧みな戦術によって引き起こされる薬剤耐性がしばしば治療の障害になるが、宿主の血管内皮細胞を標的とする薬剤の場合にはそのような問題は比較的少ない⁽³⁾。さらに、がん周辺の微小な血管は 50~100 個のがん細胞の増殖を維持していることから、その阻害薬の効果は増幅され、さらに血管新生阻害薬に想定される作用メカニズムも考えると、他の標的分子に対して優位性を保有している

(注 133) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 中外製薬株式会社 https://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/drug/ava_via0400/popup/img/external.html (2018.11.08 検索) より

と考えられる。一方で、薬は血管によって標的であるがん細胞まで運ばれることから、血管新生阻害薬の論理性が問題にもなる。

臨床では2004年に転移性大腸がんを対象として、フルオロウラシル系の薬剤との併用で米国FDAの承認を得た⁽⁴⁾。さらに、2006年には白金製剤およびパクリタキセルとの併用で切除不能の局所進行、再発又は転移性非扁平上皮非小細胞肺癌を対象として米国FDAの承認を得ている⁽⁵⁾。2008年に化学療法を受けていないHER2陰性の乳がん患者に対して化学療法との併用で承認を得たが、さらなる臨床試験の結果、Progression Free Survival (PFS) および Overall Survival (OS) にわずかな効果しか認められなかったことから、2011年には本承認が取り消された^{(6), (7), (8)}。2009年に、再発膠芽腫における単剤治療で米国FDAの承認を得て⁽⁹⁾、2014年にはパクリタキセル、シスプラチン、トポテカンなどの化学療法薬との併用で子宮頸がん、卵巣がんなどで承認を得ている⁽¹¹⁾。

参考・引用文献

- (1) ベバシズマブインタビューフォーム
- (2) Folkman J et al. : "Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis" J Exp Med **133**, 275-288 (1971)
- (3) Kerbel RS : "Inhibition of tumor angiogenesis as a strategy to circumvent acquired resistance to anti-cancer therapeutic agents" Bioessays **13**, 31-36 (1991)
- (4) Hurwitz H et al. : "Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer" N Engl J Med **50**, 2335-2342 (2004)
- (5) Sandler A et al. : "Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer" N Engl J Med **355**, 2542-2550 (2006)
- (6) Miles DW et al. : "Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer" J Clin Oncol **28**, 3239-3247 (2010)
- (7) Robert NJ et al. : "RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal

growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer" J Clin Oncol **29**, 1252-1260 (2011)

- (8) Brufsky AM et al. : "RIBBON-2: a randomized, doubleblind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer" J Clin Oncol **29**, 4286-4293 (2011)
- (9) Cohen MH et al. : "FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme" Oncologist **14**, 1131-1138 (2009)

(4) イマチニブ

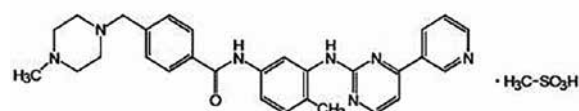


図 3.9-4 イマチニブ構造式 (注 134)



図 3.9-5 グリーブ (イマチニブ) 100mg (注 135)

1980年代の中ごろ、スイスのチバガイギー社（当時、現在のノバルティス社）のアレックス・マター（Alex Matter）とニック・ライドン（Nick Lydon）はチロシンキナーゼ阻害薬の研究チームを率いて、当時その機能が明らかになりつつあった細胞内のキナーゼを対象としてヒトのゲノムに存在する約500種類のキナーゼに対する阻害剤の網羅的探索研究を行っていた。1980年代の末ころまでに、エリザベス・ブッフドンガー（Elisabeth Buchdunger）とユルグ・ジマーマン（Juerg Zimmerman）らは、マターとライドンの探索していた化合物をリード化合物として慢性骨髄性白血病（CML）の酵素は阻害するがヒトの体の維持に必要な他の酵素は阻害しないものを求めて数

(注 134) PMDA http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291011F1028_1_25/ より

(注 135) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 ノバルティスファーマ株式会社 <https://drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/glivec/document/> (2018.08.30 検索) より

百の化合物を合成し調べていた。その中には abl（下記）を阻害する化合物が含まれていた⁽¹⁾。

チバガイギー社は 1980 年代の末から米国ボストンのダナファーマーがん研究所（後に、ポートランドのオレゴン健康科学大学）のブライアン・ドラッカー（Brian Druker）と共同研究を開始し、ドラッカーがチバガイギー研究所の研究者が合成した化合物を慢性骨髄性白血病細胞の培養皿に添加したところ、白血病細胞の 92% 以上が減少しそれらの化合物に著しい効果があることが明らかになった⁽⁷⁾。2 年後の 1998 年、その中の一つ、STI1571（後のイマチニブ）、の臨床試験が開始され、治療を受けた慢性骨髄性白血病（CML）の患者 54 名のうち 53 名に、血中および骨髄から白血病細胞が消失し、正常な白血球が回復するという劇的な成果が得られた⁽⁸⁾。イマチニブが出現する以前の慢性骨髄性白血病の治療はインターフェロンか骨髄移植による治療が行われていたが、前者は重篤な副作用があり、治癒というより患者の生存期間を少しだけ延長させるもので、後者は CML 患者のうち 20% 程度が治療の対象となるに過ぎず、時に重篤な副作用を誘発し CML と診断された患者のうち 5 年後まで生存できるのは 30% 程度であった。ところが、イマチニブの出現以後、その率は 89% にまで上昇した⁽⁹⁾。2001 年、イマチニブは米国 FDA により慢性骨髄性白血病の治療薬として承認された。その後、イマチニブが KIT 受容体および PDGF 受容体に変異を持つ gastrointestinal stromal tumor（GIST）に対しても有効であることが明らかになった⁽¹⁰⁾。

イマチニブの承認が大変に早く行われたという背景には、BCR-ABL 変異や KIT 変異がこれらの疾患の患者のほとんどに存在するという診断が下されたからで

ある。この流れは、その後、新薬の承認にはコンパニオン診断薬^(注 136)の開発が必須であるという流れを形成していく。イマチニブの成功は、抗がん薬の開発において、それまでの細胞毒による薬物から特定の分子を標的にした薬物の開発の潮流を作ることになった。

参考・引用文献

- (1) http://www.innovation.org/index.cfm/StoriesofInnovation/InnovatorStories/The_Story_of_Gleevec (2018.10.16 検索)
- (2) Nowell P, Hungerford D : “A minute chromosome in chronic granulocytic leukemia” *Science* **132**, 1497 (1960)
- (3) Rowley JD : “A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining” *Nature* **243**, 290-293 (1973)
- (4) de Klein A et al. : “A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia” *Nature* **300**, 765-767 (1982)
- (5) Groffen J et al. : “Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22” *Cell* **36**, 93-99 (1984)
- (6) Lugo TG et al. : “Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products” *Science* **247**, 1079-1082 (1990)
- (7) Druker BJ et al. : “Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the

(注 136) 医薬品の効果や副作用を投薬前に予測するために行なわれる臨床検査のための薬剤

イマチニブ（図 3.9-4）とフィラデルフィア染色体

1950 年代に染色体異常と疾患の研究が進められ、1960 年にペンシルベニア大学のピーター・ノウエル（Peter Nowell）とダヴィッド・ハンガーフォード（David Hungerford）は慢性骨髄性白血病（CML）患者の染色体に典型的な短い染色体が存在することに気づいた。これがフィラデルフィア染色体の発見であった⁽²⁾。その後、1973 年にシカゴ大学のジャネット・ローリー（Janet Rowley）は CML 患者では 22 番染色体と 9 番染色体の長腕の終末部分が切れて互いに入れ替わり、転座を起こしていることを発見した⁽³⁾。そして、そのさらに約 10 年後の 1982 年、オランダの研究者が 22 番染色体に移ってきたのは *ABL* 遺伝子であることを突き止め⁽⁴⁾、1984 年に、同じ研究者らは 22 番染色体の *ABL* 遺伝子が結合している相手は *BCR* 遺伝子であることを発見し、*BCR-ABL* が CML の原因遺伝子であることを明らかにした⁽⁵⁾。1990 年には米国 UCLA の研究者により、*BCR-ABL* 融合遺伝子は制御不能なチロシンキナーゼの変異体を産生し、その結果白血病細胞を異常に増殖させることが明らかにされた⁽⁶⁾。健常なヒトの血液には 1μL あたり約 4000 から 10000 個の白血球が存在するが、CML 患者の血液中では 10 万から 25 万個までに増加している。

growth of Bcr-Abl positive cells” Nat Med 2, 561-566 (1996)

- (8) Druker, BJ 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)
- (9) By: Leslie A.: “Gleevec: the Breakthrough in Cancer Treatment” Nature Education 1, 37 (2008)
- (10) Demetri GD et al.: “Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors” N Engl J Med 347, 472-480 (2002)

(5) ゲフィチニブ

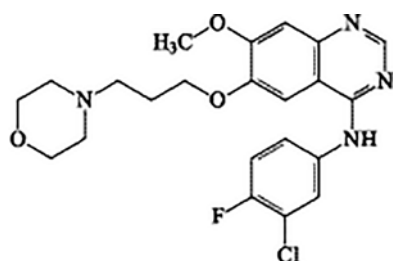


図 3.9-6 ゲフィチニブ構造式 (注 137)



図 3.9-7 イレッサ (ゲフィチニブ) 錠 250 (注 138)

ゲフィチニブ (図 3.9-6) は英国のセネカ社 (当時、現在のアストラゼネカ社) が合成した上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor : EGFR) キナーゼを阻害する化合物 (ZD1839) である⁽¹⁾。EGFR は非小細胞肺癌をはじめ多くのがんで過剰に発現し、腫瘍の増殖・維持に関与しており、in vitro の試験で、ゲフィチニブは EGF により刺激された扁平上皮がん細胞 KB の増殖を抑制し⁽¹⁾、またヒト非小細胞肺癌細胞 A459 や扁平上皮がん細胞 A431 を移植したヌードマウスの実験でそれらの増殖を抑制することが報告されている⁽¹⁾。

(注 137) PMDA http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291013F1027_1_30/ (2018.08.30 検索) より

(注 138) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 アストラゼネカ株式会社 <http://med.astrazeneca.co.jp/product/IRE.html> (2018.08.30 検索) より

2000 年 10 月、日本、欧州、オーストラリア、南アフリカの患者が登録された臨床第 2 相試験が開始され (IDEAL^(注 139) 1 試験)、プラチナ製剤を含む化学療法が無効になった非小細胞肺癌で高い奏効率が得られ^(注 140) (2)、2002 年 7 月に、世界で初めて、我が国で手術不能または再発非小細胞肺癌の治療薬として承認された。一方、米国でも同時期に臨床開発がすすめられ (IDEAL 2 試験)、ほぼ同等の奏効率^(注 141) が得られ⁽³⁾、2003 年 5 月に FDA の承認を得た。

ところが、ゲフィチニブの臨床開発は、どの患者が最もよく本剤の効果を得られるかについての情報が不足していたため、それまでの細胞毒性を持つ薬の開発と同じ手法がとられたことから、その後の臨床開発^(注 142) は難航した。IDEAL1、2 試験の後に実施された ISEL^(注 143) 試験 (ゲフィチニブと無治療群との比較) でゲフィチニブは生存期間において有効性を示せず⁽⁴⁾、INTACT^(注 144) 1 試験⁽⁵⁾ (標準的化学療法であるジェムシタビン / シスプラチンにゲフィチニブの上乗せ効果を調べる試験)、INTACT2 試験⁽⁶⁾ (同様にカルボプラチン / パクリタキセルにゲフィチニブの上乗せ効果を調べる試験) でゲフィチニブは効果を示せなかった。2004 年 3 月から INTEREST^(注 145) 試験 (ゲフィチニブとドセタキセルの比較試験) が実施され、この臨床試験で、ゲフィチニブはドセタキセル (商品名: タキソテア) に劣らない効果がある、という結果が得られ⁽⁷⁾、かろうじて開発が継続されることとなった。一方で、これらの臨床試験が進行している最中の 2004 年 4 月に、上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子の変異がゲフィチニブの真の標的であるという論文が発表された⁽⁸⁾、⁽⁹⁾。この情報を得て、2006 年、IPASS^(注 146) 試験が EGFR 変異率の高い人々 (アジア人、腺がん患者、非喫煙者など) を対象としてゲフィチニブと未治療非小細胞肺癌の標準的治療の 1 つであるカルボプラチン + パクリタキセル併用との比較試験が実施され、ゲフィチニブが優れているという結果が得られた⁽¹⁰⁾。

ゲフィチニブの臨床開発は、当初、患者の選択がさ

(注 139) Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer, Iressa はゲフィチニブの商品名

(注 140) 奏効率は日本人で 27.5%、非日本人 (欧州、オーストラリア、南アフリカ) で 10.4%

(注 141) 約 10%

(注 142) 通常、第 2 相試験の結果を受け、承認を得た後に他剤との比較試験 (第 3 相試験) が要求される

(注 143) Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer

(注 144) Iressa NSCLC trial Assessing Combination Therapy

(注 145) IRESSA Non-small cell lung cancer Trial Evaluating Response and Survival against Taxotere

(注 146) Iressa Pan-Asia Study

れないまま開始され他剤との比較試験で有効な結果が得られないでいたが、EGFR 遺伝子の変異の発見により患者の選択が行われ、成功を取めたことはその後の抗がん薬の開発にとって重要な示唆を含んでいた。

参考・引用文献

- (1) Wakeling AE et al. : “ZD1839 (Iressa) : an orally active inhibitor of epidermal growth factor signaling with potential for cancer therapy” *Cancer Res* **62**, 5749-5754 (2002)
- (2) Fukuoka M et al. : “Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial)” *J Clin Oncol* **15**, 2237-2246 (2003)
- (3) Cohen MH et al. : “FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets” *Oncologist* **8**, 303-306 (2003)
- (4) Thatcher N et al. : “Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer)” *Lancet* **366**, 527-537 (2005)
- (5) Giaccone G et al. : “Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 1” *J Clin Oncol* **22**, 777-784 (2004)
- (6) Herbst RS et al. : “Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 2” *J Clin Oncol* **22**, 785-794 (2004)
- (7) Kim ES et al. : “Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST) : a randomised phase III trial” *Lancet* **372**, 1809-1818 (2008)
- (8) Paez JG et al. : “EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy” *Science* **304**, 1497-1500 (2004)
- (9) Lynch TJ et al. : “Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib” *N Engl J Med* **350**, 2129-2139 (2004)
- (10) Mok TS et al. : “Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma” *N Engl J Med* **361**, 947-957 (2009)

(6) クリゾチニブ

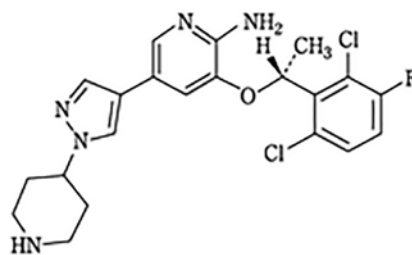


図 3.9-8 クリゾチニブ構造式 (注 147)



図 3.9-9 ザーコリ (クリゾチニブ) 200mg (注 148)

PF-02341066 (クリゾチニブ：図 3.9-8) は米国のファイザー社で合成された c-MET/ 肝細胞増殖因子受容体 (hepatocyte growth factor receptor:HGFR) チロシンキナーゼを阻害する化合物で、Anaplastic lymphoma kinase (ALK) チロシンキナーゼ阻害活性も併せて保有していた⁽¹⁾。キナーゼ阻害化合物は一般に他のキナーゼ阻害活性を持つことから (Off-Target 活性)、キナーゼ酵素阻害活性の強さ、特異性、生体に投与した時の半減期などで開発候補化合物が絞られ、臨床開発へ進められる。

当初、PF-02341066 (クリゾチニブ) は、c-MET チロシンキナーゼの阻害薬として進行がん (大腸がん、肺癌、Anaplastic large cell lymphoma (ALCL)、非小細胞肺癌) を対象として臨床第 1 相試験が 2006 年に開始された⁽²⁾。ところが 2007 年に曾田 学、間野博行 (自治医科大学) らにより、非小細胞肺癌において 2 番染色体の短腕上にある微小管会合蛋白 (Echinoderm microtubule-associated protein-like-4 : EML-4) 遺伝子と ALK 遺伝子が転座により逆向きに結合した EML4-ALK 融合遺伝子が肺腺がん患者の 5% ほどに発現していることが明らかにされた⁽³⁾。EML4-ALK 融合タンパク質は恒常的に活性化されたチロシンキナーゼ活性を持ち強力な発がん能を有することか

(注 147) PMDA http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291026M1023_1_14/ (2018.08.30 検索) より

(注 148) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 ファイザー株式会社 https://pfizerpro.jp/cs/sv/pfizerpro/di/Page/1259675500449/1259716381758#det_c (2018.08.30 検索) より

ら、ファイザー社は *ALK* 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌を対象とした臨床試験に舵を切り、クリゾチニブは臨床第2相試験の結果⁽⁴⁾を受けて、2011年に米国FDAにより迅速承認 (accelerated approval) を受けた。非小細胞肺癌における *ALK* 融合遺伝子の発見からクリゾチニブの承認まで4年という前例のない短い期間での承認取得であった。その後、臨床第3相試験が実施され、クリゾチニブは高い奏効率を達成した^{(5), (6)}。

肺癌は治療後の生存率が悪いごくありふれたがんであるが、クリゾチニブの承認により、*ALK* 融合タンパク質を発現している特定の肺癌患者にとっては新しい治療方法が提供されたことになった。

ALK は1994年に nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase (NPM-*ALK*) 融合遺伝子を生ずる未分化大細胞リンパ腫 (Anaplastic large cell lymphoma: ALCL) に付随した t(2;5) 染色体転座として発見された⁽⁷⁾。このリンパ腫は大変にまれで、しかも若年者に多いことが知られていた。一般に製薬企業は若年者を対処とした創業には、用量の設定、副作用の懸念、などから開発に二の足を踏むことが多い。しかし、米国では創業企業に開発を促す目的で Creating Hope ACT^(注149) が施行されており、我が国においても独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) で様々な活動が実施されている^(注150)。

参考・引用文献

- (1) クリゾチニブインタビューフォーム
- (2) Kwak EL et al.: "Clinical activity observed in a phase I dose escalation trial of an oral c-MET and *ALK* inhibitor, PF-02341066" *Journal of Clinical Oncology* **27**, no.15S, 3509 (2009)
- (3) Soda M et al.: "Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer" *Nature* **448**, 561-566 (2007)
- (4) Kim W et al.: "Results of a global Phase II study with crizotinib in advanced *ALK*-positive non-small cell lung cancer" *J Clin Oncol* **30**, no.15S, 7533 (2012)

(注149) <https://www.kidsvcancer.org/creating-hope-overview/>
 (注150) PMDA <https://www.pmda.go.jp/> (2018.08.30 検索) 小児医薬品 WG より

- (5) Shaw AT et al.: "Crizotinib versus chemotherapy in advanced *ALK*-positive lung cancer" *N Engl J Med* **368**, 2385-2394 (2013)
- (6) Solomon BJ et al.: "First-line crizotinib versus chemotherapy in *ALK*-positive lung cancer" *N Engl J Med* **371**, 2167-2177 (2014)
- (7) Morris SW et al.: "Fusion of a kinase gene, *ALK*, to a nucleolar protein gene, *NPM*, in non-Hodgkin's lymphoma" *Science* **263**, 1281-1284 (1994)

(7) アレクチニブ

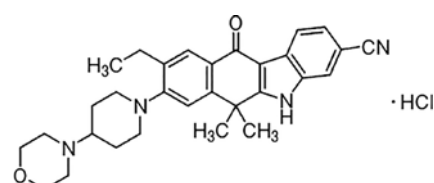


図 3.9-10 アレクチニブ構造式 (注151)



図 3.9-11 アレセンサカプセル (アレクチニブ) 150mg (注152)

アレクチニブ (図 3.9-10) は中外製薬株式会社に創製された *ALK* キナーゼ阻害化合物で、ハイスループットスクリーニングにより候補化合物が発見され、構造改変により合成されたベンゾカルバゾール骨格をもつ化合物である⁽¹⁾。非小細胞肺癌の約5%が *EML4-ALK* 融合遺伝子を発現しているが、アレクチニブは *ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌株 NCI-H2228 細胞の増殖を抑制し、NCI-H2228 細胞を移植したヌードマウスにアレクチニブを経口投与することでその増殖を抑制することが明らかになった⁽²⁾。またクリゾチニブ耐性の *ALK* キナーゼ活性を阻害し、*ALK* キナーゼ変異クリゾチニブ耐性細胞株を移植した SCID マウスにおいてその増殖を抑制した⁽²⁾。

臨床では2010年9月に世界で初めて、我が国で臨床第1相/第2相臨床試験が実施され、第1相試験

(注151) PMDA http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291032M3021_1_04/ (2018.10.04 検索) より

(注152) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 中外製薬株式会社 https://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/drug/alc_cap0150/img/index.html (2018.10.04 検索) より

では85%が部分奏功、第2相試験では完全奏功率が19.4%、部分奏功例が73.9%で、奏効率は93.5%と報告されている⁽²⁾。また、海外ではクリゾチニブ耐性のALK融合遺伝子陽性の進行・再発非小細胞肺癌患者で臨床第1/2相試験が実施され、全奏効率は約48%、無増悪生存期間は約9か月という良好な成績が得られた⁽³⁾。2013年に国内第1相・第2相臨床試験の結果から2013年9月に希少疾病用医薬品に指定され、その後2014年7月に、世界に先駆け我が国において、ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の効能・効果で承認された⁽¹⁾。

参考・引用文献

- (1) アレクチニブインタビューフォーム
- (2) 吉村康史ら：「アレクチニブ塩酸塩（アレセンサカプセル 20mg, 同 40mg）の創製とその開発」日薬理誌 (Folia Pharmacol. Jpn.) **145**, 318-324 (2015)
- (3) Shaw AT, et al. : “Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial” *Lancet Oncol* **17**, 234-242 (2016)

(8) トラメチニブ

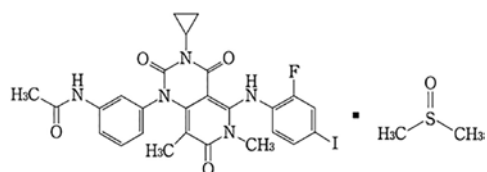


図 3.9-12 トラメチニブ・ジメチルスルホキシド付加物構造式 (注153)



図 3.9-13 メキシスト（トラメチニブ）2mg 製剤とボトル (注154)

トラメチニブ（図 3.9-12）は日本たばこ（JT）株式会社と酒井敏行（京都府立医大）との共同研究で見いだされた化合物で、当初、がん抑制遺伝子の *p15* の発現を誘導する化合物として取得された⁽¹⁾。その後 JT

社の研究陣の合成研究により独自の展開がはかられ、細胞内の Mitogen-activated protein kinase (MAPK) シグナル伝達経路における Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase (MEK) に強く結合し阻害する化合物として創製された⁽²⁾。しかし、JT 社はトラメチニブの自社開発を断念し 2006 年に独占的開発権を英国のグラクソスミスクライン（GSK）社に導出した。

GSK 社は *v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF)* 遺伝子に変異のある進行性の悪性黒色腫患者を対象に臨床第1相試験を2008年に実施し（MEK111054 試験）、2010年には単剤療法の有効性と安全性を検討する臨床第3相試験（MEK114267 試験）で有効性、安全性が確認され、*BRAF V600* 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫を適応症として2013年5月に米国で承認された⁽³⁾。

トラメチニブは MAPK シグナル伝達経路の MEK1、MEK2 の活性化とキナーゼ活性を阻害する MEK 阻害薬であるが、そのシグナル伝達経路の上流に存在する BRAF の阻害薬と併用するといっそうのがん縮小効果が予想された。さらに、BRAF 阻害薬の耐性に MAPK シグナル伝達経路の再活性化が示唆されていたことから MEK 阻害薬であるトラメチニブと BRAF 阻害薬との併用が期待され、BRAF 阻害薬であるダブラフェニブとの併用療法の臨床開発が開始された（MEK116513 試験）。その結果、同併用療法の有効性と安全性が確認され、2014年1月に米国で、2015年8月に欧州で承認された⁽⁴⁾。我が国では、2016年3月に *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫で製造販売承認を得ており、2018年3月に *BRAF* 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌の治療薬としてダブラフェニブとトラメチニブの併用療法で承認を得ている⁽⁵⁾。

参考・引用文献

- (1) Yamaguchi T et al. : “Antitumor activities of JTP-74057 (GSK1120212), a novel MEK1/2 inhibitor, on colorectal cancer cell lines in vitro and in vivo” *Int J Oncol* **39**, 23-31 (2011)
- (2) 谷田清一：「産学連携から生まれた新しい分子標的薬トラメチニブ」産学連携ジャーナル 2014年2月号 https://sangakukan.jst.go.jp/journal/journal_contents/2014/02/articles/1402-06/1402-06_article.html (2018.10.17 検索)
- (3) グラクソ・スミスクライン株式会社プレスリリース <http://jp.gsk.com/jp/media/press-releases/2013/01-p1000789/> (2018.11.12 検索)

(注153) PMDA http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291047F1026_1_06/ (2018.08.30 検索) より

(注154) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 ノバルティスファーマ株式会社 <https://dr-net.novartis.co.jp/dr/products/product/mekinist/document/> (2018.08.30 検索) より

- (4) メキシスト錠 0.5mg インタビューフォーム
 (5) ノバルティスファーマ株式会社プレスリリース <https://www.novartis.co.jp/news/media-releases/prkk20180323-2> (2018.10.17 検索)

3.10 免疫チェックポイント阻害薬

(1) ニボルマブ

ニボルマブは小野薬品工業株式会社と米国メダレックス社（当時、現在のブリストル・マイヤーズスクイブ（BMS）株式会社）により開発されたヒト Programmed cell death 1 (PD-1) に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。T 細胞表面の PD-1 とがん細胞表面の Programmed cell Death ligand 1 (PD-L1) の結合（図 3.10-1）を阻害することにより、がん細胞によって不応答になっていた T 細胞を回復、活性化させ、悪性黒色腫患者のがん抗原に特異的な T 細胞の増殖を促進し、悪性黒色腫細胞（がん）に対する細胞傷害作用を増強することにより抗がん効果を発揮する^{(1), (2)}。

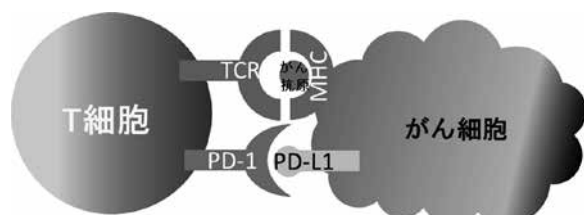


図 3.10-1 T 細胞の PD-1 とがん細胞の PD-L1 ^(注 155)

PD-1 は活性化したリンパ球に発現する Cluster of Differentiation 28 (CD28) ファミリーに属する受容体⁽³⁾、抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド (PD-L1) と結合して、リンパ球の活性化状態を負に調節する⁽⁴⁾。PD-L1 は抗原提示細胞だけでなく、多くのがん細胞にも発現しており、動物モデルや in vitro で PD-1/PD-L1 の相互作用が調べられ、がん細胞は PD-L1/PD-1 を介して活性化リンパ球を抑制することによりリンパ球からの攻撃を逃れることが明らかとなった^{(5), (6)}。また、がん細胞に PD-L1 が多く発現していると治療後の経過が良くないことが腎細胞がん、悪性黒色腫（メラノーマ）などで知られている⁽⁷⁾。

これらの知見を背景に、小野薬品工業株式会社は悪

(注 155) T 細胞はがん細胞の MHC 上のがん抗原を TCR (T 細胞受容体) を介して認識するが、一方で PD-1 を介してがん細胞上の PD-L1 と結合することで、活性化が抑制される。抗 PD-1 抗体は T 細胞上の PD-1 に結合することでがん細胞上の PD-L1 との結合を阻害し T 細胞を回復、活性化させる。著者作成。

性腫瘍患者を対象として国内臨床第 1 相試験 (ONO-4538-01 ^(注 156)) 試験を実施し、ニボルマブは 2013 年 6 月に我が国において、「悪性黒色腫」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定された⁽²⁾。国内において臨床第 2 相試験 (ONO-4538-02 試験) が化学療法による治療歴のある根治切除不能な進行・再発の悪性黒色腫患者を対象として実施され、有効性、安全性が確認されて、我が国において世界初のヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体として 2014 年 7 月に製造販売承認された⁽²⁾。また、2014 年 12 月には米国、2015 年 6 月には EU においても承認された⁽²⁾。その後、2015 年に非小細胞肺癌（図 3.10-2）、2016 年に腎細胞がん、などにおいても承認を得ている⁽²⁾。米国における抗 PD-1 抗体としての承認は 2014 年 9 月に承認されたペムプロリズマブ（商品名：キイトルダ、米メルク社）に次いで 2 番目の抗がん薬となった。

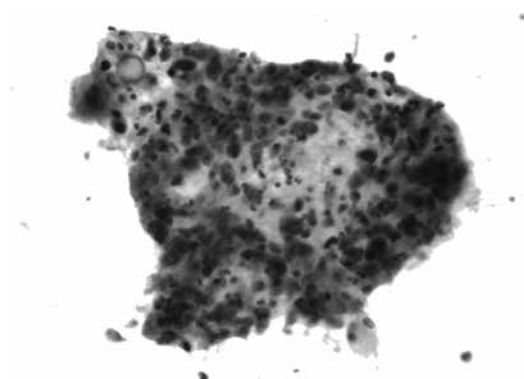


図 3.10-2 非小細胞肺癌（扁平上皮がん） ^(注 157)

参考・引用文献

- (1) Wong RM et al. : “Programmed death-1 blockade enhances expansion and functional capacity of human melanoma antigen-specific CTLs” *Int Immunol* **19**, 1223-1234 (2007)
- (2) オブジーボ点滴静注 20mg・100mg インタビューフォーム
- (3) Chen L : “Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity” *Nat Rev Immunol* **4**, 336-347 (2004)

(注 156) PMDA http://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20161208002/180188000_22600AMX00768_K106_1.pdf (2018.09.06 検索) より

(注 157) ウィキペディア https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Squamous_carcinoma_lung_2_cytology.jpg?uselang=ja (2019.02.21 検索) 作者：Nephron より

顕微鏡写真は、悪性腫瘍でみられる核の変化（核の大きさ、染色および形の変化）、および扁平上皮細胞の分化の特徴（中程度の量の細胞質、小さい / 不明瞭な核小体、細胞の中心に核があり、角質化）を有する細胞の 3 次元クラスター

- (4) Freeman GJ et al. : “Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation” J Exp Med 192, 1027-1034 (2000)
- (5) Blank C et al. : “PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8+ T cells” Cancer Res 64, 1140-1145 (2004)
- (6) Iwai Y et al. : “Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade” Proc Natl Acad Sci U S A 99, 12293-12297 (2002)
- (7) Thompson RH et al. : “Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up” Cancer Res 66, 3381-3385 (2006)
- (8) Hino R et al. : “Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma” Cancer 116, 1757-1766 (2010)

(2) イピリムマブ

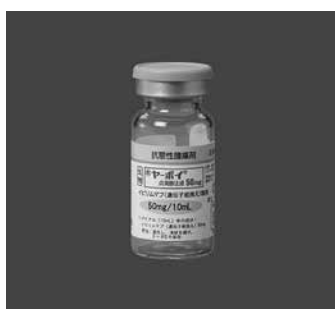


図 3.10-3 ヤーボイ（イピリムマブ）点滴静注液 50mg (注 158)

イピリムマブ（図 3.10-3）は Clusters of differentiation (CD) 28 ファミリーに属するイムノグロブリン様分子の Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) に選択的な IgG1 のヒト型モノクローナル抗体である。CTLA-4 は T 細胞の表面にごくわずかに発現しており、T 細胞が刺激を受けると細胞表面の CTLA-4 は増加し T 細胞を活性化させる CD28 分子と競合してそのリガンドである抗原提示細胞 (APC) 表面に存在する B7 分子との結合を阻害し、T 細胞受容体からの刺激を抑え、T 細胞を鎮静化させる働きがある⁽¹⁾。イピリムマブは CTLA-4 からの刺激による

(注 158) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 <https://www.yervoy.jp/yervoy/product/index> (2018.09.06 検索) より

T 細胞の鎮静化を阻害することによって、逆に T 細胞の活性化を持続させてがん細胞への攻撃能を維持させる⁽²⁾。さらに、イピリムマブは制御性 T 細胞の機能を抑制し、がん組織における制御性 T 細胞数を減少させることにより抗がん作用を発揮する⁽³⁾。

1999 年、米国のメダレックス (Medarex) 社は米国のギリアドサイエンス (Gileas Siences) 社から、米カリフォルニア大学バークレー校が保有していた CTLA-4 阻害に関する知的財産権へアクセスする権利を取得した。メダレックス社は自社の技術を用いて作製したイピリムマブを含む CTLA-4 を阻害する完全ヒト抗体^(注 159)の開発を進めていった⁽⁴⁾。一方で 2000 年頃にはがんワクチンの研究が盛んになり、メダレックス社もいくつかのベンチャー企業 (Cell Genesys 社、IDM Pharma 社) とイピリムマブとがんワクチンの併用に関する共同研究を実施していた⁽⁴⁾。2005 年にメダレックス社とプリストル・マイヤーズ・スクイブ (BMS) 株式会社はイピリムマブの悪性黒色腫、前立腺がん、リンパ腫、肺がんで共同開発を開始した。2009 年にメダレックス社は BMS 社に買収されたが、2011 年 3 月、海外第 3 相試験 (MDX010-20) において切除不能または転移性悪性黒色腫患者において全生存期間の延長が示され、米国 FDA により承認された⁽⁵⁾。その後 2011 年 7 月にイピリムマブは欧州においても悪性黒色腫の治療薬として承認された⁽⁶⁾。

参考・引用文献

- (1) Linsley PS et al. : “Intracellular trafficking of CTLA-4 and focal localization towards sites of TCR engagement” Immunity 4, 535-543 (1996)
- (2) Peggs KS et al. : “Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy” Curr Opin Immunol 18, 206-213 (2006)
- (3) Graziani G et al. : “Ipilimumab: a novel immunostimulatory monoclonal antibody for the treatment of cancer” Pharmacol Res 65, 9-22 (2012)
- (4) Wolters Kluwer’ s Adis R&D Insight: “Ipilimumab” Drugs R D 10, 97-110 (2010)
- (5) BMS 社プレスリリース <https://www.bms.com/jp/media/press-release-listing/press-release-listing-2011/20110331.html> (2018.9.6 検索)
- (6) 日経メディカル Oncology ニュース 2011/7/20

(注 159) ヒト抗体軽鎖 k 遺伝子を保有するマウス

(3) ペムブロリズマブ



図 3.10-4 キイトルーダ（ペムブロリズマブ）点滴静注 100mg ^(注160)

ペムブロリズマブ（図 3.10-4）は米国メルク社により開発されたヒト Programmed cell death 1 (PD-1) に対するヒト化 IgG4 モノクローナル抗体で、PD-1 とそのリガンドである PD-L1、PD-L2 との結合を阻害する⁽¹⁾。PD-1 は活性化された T 細胞の表面に発現しており、がん細胞は自身の表面の PD-L1 を介して活性化 T 細胞の PD-1 に結合し、活性化された T 細胞を抑制する⁽²⁾。PD-L1 は正常組織ではごくわずかに発現しているだけであるが、がん細胞表面には PD-L1 が高発現しており、PD-1 と PD-L1 は、がん細胞が活性化された細胞傷害性 T 細胞の免疫監視機構から逃れるための免疫チェックポイントとなっており、PD-1/PD-L1 阻害薬は細胞傷害性 T 細胞の抗がん作用を再活性化する⁽³⁾。腎細胞がん、膀胱がん、肝細胞がん、卵巣がんなどで PD-L1 の高発現が報告されており、たとえば、非小細胞肺癌では約 70% が PD-L1 を発現しており⁽⁴⁾、近年 PD-1 だけでなく、PD-L1 に対するモノクローナル抗体の開発も行われている⁽⁴⁾。

ペムブロリズマブは 2013 年 4 月に進行性悪性黒色腫に対する画期的治療薬（Breakthrough therapy）の指定を米国 FDA より受けた。臨床第 1 相試験（KEYNOTE-001 試験）は固形がん患者を対象として実施され、PD-L1 の発現とペムブロリズマブの効力との関係⁽⁵⁾についても調べられ有用な結果が得られたことから⁽³⁾、2014 年 9 月に米国 FDA により世界で最初に、切除不能又は転移性の悪性黒色腫で効能・効果として迅速承認された⁽¹⁾。その後米国では 2015 年 10 月に FDA に承認された検査で PD-L1 の発現が確認され、白金製剤による治療後に悪化が認められた非小細胞肺癌で迅速承認された⁽¹⁾。我が国においては 2016 年 9 月に、根治切除不能な悪性黒色腫で承認を得ている⁽¹⁾。さらに、PD-L1 の発現が確認され

非小細胞肺癌を対象に国際共同第 3 相試験がステージ IV の患者で標準療法（白金製剤）との比較試験が行われ（KEYNOTE-024 試験）、米国、欧州、およびわが国⁽⁶⁾で PD-L1 を発現した非小細胞肺癌で 2016 年 12 月に承認を得ている⁽¹⁾。

バイオマーカーとしての PD-L1

ニボルマブは PD-L1 の発現の有無にかかわらず白金製剤で治療が無効になった非小細胞肺癌患者で承認を得ているが、ペムブロリズマブは PD-L1 を発現している非小細胞肺癌患者で承認されている点が異なる。PD-L1 の発現を測定する 22C3PharmDX（Dako North America, Inc., Carpinteria, CA）⁽⁷⁾がペムブロリズマブのコンパニオン診断薬として承認を受けている。ニボルマブの場合は 28-8PharmDx⁽⁸⁾が PD-L1 の発現を調べる診断薬として承認されているが、診断薬が異なることから、薬剤間の比較が難しくなっている。そのため、PD-L1 の診断に関するコンソーシアムが製薬企業、診断薬企業、アカデミアと共に設立され、共通の診断方法についての検討がなされている⁽⁹⁾。（注 161）。

参考・引用文献

- (1) ペムブロリズマブインタビューフォーム
- (2) Freeman GJ et al. : “Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation” J Exp Med **192**, 1027-1034 (2000)
- (3) Garon EB et al. : “Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer” N Engl J Med **372**, 2018-2028 (2015)
- (4) Bustamante Alvarez JG et al. : “Advances in immunotherapy for treatment of lung cancer” Cancer Biol Med **12**, 209-222 (2015)
- (5) Gandhi L et al. : “MK-3475 (anti-PD-1 monoclonal antibody) for non-small cell lung cancer: antitumor activity and association with tumor PD-L1 expression” Cancer Res **74** (19 suppl) , Abstract CT105 (2014)

(注 160) 本製剤写真は医療関係者向けの資料であり最新情報の確認が必要 MSD 株式会社 http://www.rad-ar.or.jp/siori/kekka_plain.cgi?n=43370 (2018.09.06 検索) より

(注 161) 臨床第 1 相試験の結果が以下に報告されている。Journal of Thoracic Oncology Volume 12, Issue 2, February 2017, Pages 208-222 また、臨床第 2 相の試験の結果が J Thor Oncol. 2017;12 (Suppl 2) :S1606. に報告されている。

- (6) Merck & Co., Inc. : “KEYTRUDA-(pembrolizumab) approved as first anti-PD-1therapy in Japan for first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors express high levels of PD-L1 [press release]” Kenilworth, NJ: Merck & Co., Inc; (2016) <https://www.mrknewsroom.com/news-release/prescription-medicine-news/keytruda-pembrolizumab-approved-first-anti-pd-1-therapy-japa> (2018.9.6 検索)
- (7) “PD-L1 IHC 22C3 pharmDx : Interpretation Manual : PD-L1 IHC 22C3 pharmDx is FDA-approved For In Vitro Diagnostic Use” Dako Agilent Pathology Solutions (2015)
- (8) “PD-L1 IHC 28-8 pharmDx : Interpretation Manual : Non-squamous non-small cell lung cancer (ROW Version)” Dako Agilent Pathology Solutions (2016)
- (9) Averbuch S et al. : “A Blueprint Proposal for Companion Diagnostic Comparability” <https://www.aacr.org/AdvocacyPolicy/GovernmentAffairs/Documents/FDA-AACR-ASCO-Complexities-in-Personalized-Medicine-Blueprint-Proposal.pdf> (2018.11.12 検索)

4 | 新しいがん治療薬

4.1 chimeric antigen receptor (CAR: キメラ抗原受容体) -T 療法

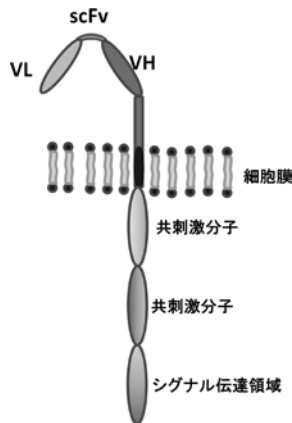


図 4-1 CAR-T の構造 (注 162)

キメラ抗原受容体 (CAR) -T 細胞の CAR は T 細胞受容体を遺伝子改変したもので、がん細胞抗原を認識する抗体の VL および VH からなる scFv 細胞外ドメイン、膜貫通ドメインおよび T 細胞を活性化するドメインからなる (図 4-1)。CAR-T 細胞は major histocompatibility complex (MHC: 主要組織適合抗原複合体) に依存せずがん抗原を認識し、受容体の細胞内部分がリン酸化を受けることで活性化され、その結果様々なサイトカインを分泌し、分裂増殖し、がん抗原特異的に活性化される。CAR をコードする遺伝子は一般的にウイルスベクターを用いて T 細胞内に導入される⁽¹⁾。細胞内部分はおおよそ 2 個の共刺激分子 (4-1BB, OX40 など) を持ち、シグナル伝達領域は T 細胞受容体の ζ 鎖を持つ⁽²⁾。

臨床では、再発した B 細胞系急性リンパ性白血病患者^(注 163)を対象とした臨床第 1 相試験が行われ (ROCET 試験)、病状によって 2 つのグループに分けられて試験されたが (5% 未満の白血球細胞を持つグループと 5% より多い白血球細胞を持つグループ)、完全緩解はそれぞれ 95%、77% という結果が得られ⁽³⁾、また、非ホジキンリンパ腫 (non Hodgkin lymphoma: NHL) を対象として臨床試験が実施され (ZUMA-1 試験)、全奏効率は 82% という成績が得られた⁽⁴⁾。世界で最初の CAR-T 製品は、B 細胞の悪性腫瘍 (リンパ腫および白血病) を対象としてカイトファーマ / ギリアドサイエンシズ社のヤスカルタ

と⁽⁵⁾ ノバルティス社のキムリア⁽⁶⁾ が 2017 年に米国 FDA に承認された。両薬ともに B 細胞およびその前駆細胞に特異的な CD19 抗原に対する遺伝的に修飾された T 細胞 / NK 細胞受容体を持つ⁽⁷⁾。

また、セルジーン社の JCAR017 も開発中で、これらはいずれも同一の抗原を標的にしている⁽⁸⁾。他のがん抗原としては B 細胞の悪性腫瘍の CD20、CD22、骨髄性の悪性腫瘍の CD123 など研究されている⁽²⁾。固形がんの抗原についても近年多くの研究が実施されているが⁽⁹⁾、これらの抗原は多くの腫瘍に発現していることから特異性が問題になることと、固形がんの場合は血液がんと異なり CAR-T 細胞ががんに到達しにくいという問題がある。また、認識される抗原ががん細胞以外に存在することによる副作用 (サイトカインが異常に放出される cytokine release syndrome)⁽¹⁰⁾ があげられる。

参考・引用文献

- (1) Zhang C et al.: "Engineering CAR-T cells" *Biomark Res* **5**, 22 (2017)
- (2) Fesnak AD et al.: "Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy" *Nat Rev Cancer* **16**, 566–581 (2016)
- (3) Park JH et al.: "Abstract CT078: impact of disease burden and transplant on long-term survival after CD19 CAR therapy in adults with relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia" *Cancer Res* **77**, CT078 (2017)
- (4) Locke FL et al.: "Clinical and biologic covariates of outcomes in ZUMA-1: a pivotal trial of axicabtagene ciloleucel (axi-cel; KTEC19) in patients with refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (r-NHL)" *J Clin Oncol* **35**, 15_suppl, 7512 (2017)
- (5) U.S. Food & Drug Administration: YESCARTA (axicabtagene ciloleucel); 2017 October 18th. <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm581222.htm> (2018.9.20 検索)
- (6) U.S. Food & Drug Administration: KYMRIAH (tisagenlecleucel); 2017 August 30th. <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/>

(注 162) 著者作成

(注 163) 急性リンパ性白血病患者のうち約 80% は B 細胞系

cellulargenetherapyproducts/approvedproducts/
ucm573706.htm (2018.9.20 検索)

- (7) Maher J : “Clinical immunotherapy of B-cell malignancy using CD19-targeted CAR T-cells” *Current Gene Therapy* **14**, 35–43 (2014)
- (8) Abramson JS et al. : “Transcend NHL 001: immunotherapy with the CD19-directed CAR T-cell product JCAR017 results in high complete response rates in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma” *Blood* **128**, 4192 (2016)
- (9) Wang Y et al. : “New Chimeric Antigen Receptor Design for Solid Tumors” *Front Immunol* **8**, 1934 (2017)
- (10) Lee DW et al. “Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome” *Blood* **124**, 188–195 (2014)

4.2 近赤外線免疫療法 (Near Infrared Photoimmunotherapy : NIR-PIT)

NIR-PIT ではがん細胞に結合する抗体に光 (近赤外光) が当たった時だけ反応する光感受性物質を人工的に結合させ、血管内にこの抗体を点滴で投与し、がん細胞に抗体を結合させた後に、近赤外光を照射すると、光の当たった部分だけ光感受性物質が化学反応を起こしががん細胞が殺傷される⁽¹⁾。NIR-PIT で用いられる抗体はがん細胞に特異的な抗体に、波長が 700nm～850nm 程度の近赤外光に反応して細胞を殺傷する化合物が結合したものである (図 4-2)。物理・化学的な作用で細胞に効率よく化学反応を起こさせるために、可視光の吸収効率の高いヘモグロビンの吸収波長を除外して、細胞へのダメージが少ない近赤外光の光子を吸収してエネルギーを発生し、抗体の結合した細胞のみを殺傷できる化合物として IRDye700DX (IR700) (図 4-3) が選択された⁽¹⁾。

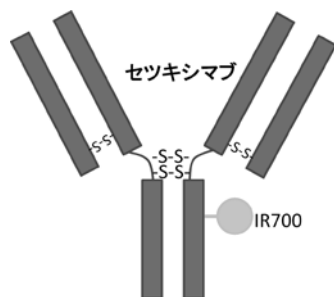


図 4-2 RM1929 の概念図 (注 164)

(注 164) 著者作成

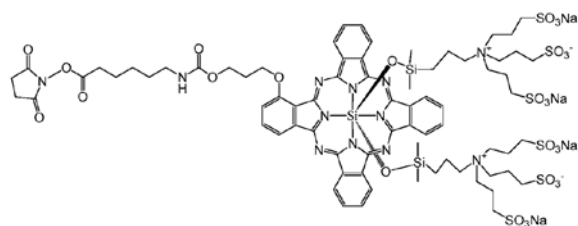


図 4-3 IR700 構造式 (注 165)

動物を用いた試験で、制御性 T 細胞の細胞表面に存在する CD25 抗原に対する IR700 結合抗体を用い、同様に近赤外光を照射し制御性 T 細胞を殺傷すると、がん細胞を移植したマウスからがんが消失する^(注 166)という結果がえられている⁽²⁾。

また、マウスに同一のがんを複数個所に移植し IR700 結合抗体を投与した後に、そのうちの 1 か所だけに近赤外光を照射すると移植された他場所のがんは近赤外光を照射されていないにもかかわらず消失したことから、照射部位の死滅したがん細胞から種々のタンパク質が放出され、それらを免疫細胞が認識し取り込むことで新たにがん細胞を攻撃できるようになったと考えられている。さらに、複数種類のがんを移植し、ある一種類のがんに近赤外光を照射した場合、照射されたがんおよびそれと同一のがんのみが消失し、殺傷されるがんにたいする選択性が認められたことから転移したがんにも有効である可能性が示された⁽²⁾。

臨床では抗 EGFR 抗体 (セツキシマブ) に光感受性物質の IR700 が結合した RM1929 が用いられている⁽³⁾。必要な抗体量はセツキシマブの 1/10 の低用量で効果が認められ、また体外から近赤外光を照射するだけでなく、内視鏡や腹腔鏡手術で近赤外光をあてることで体内のがんに対しても応用可能である。米国の臨床第 1 相試験では再発頭頸部がん患者 15 人で、14 人のがんが縮小、7 人は画像上でがんを確認できなくなるほど縮小・消失したと報告されている⁽³⁾。米国では臨床第 2 相試験を終了しており⁽³⁾、2018 年 3 月より、我が国でも臨床第 1 相試験が開始された⁽⁴⁾。

NIR-PIT ではがん細胞に特異的な抗体が必要になるので、最適な抗体が得られることが求められる。また、狙った部位だけのがん細胞を殺傷できるということは、照射部位を特定する必要がある、例えば、全身に転移したがんでは変異している場合もあり、本治療法が有効であるかはさらなる検討が必要と思われる。

(注 165) ナノメディシン分子科学 平成 27 年度研究成果報告書 http://www.tmd.ac.jp/nanomedicine/news/160331H27_kenkyu_seikahoukoku.pdf を元に著者作成

(注 166) 制御性 T 細胞はがんの増殖を促進する

さらにがん細胞内の標的については抗体が結合しにくいことから本治療法の適用には何らかの方策が求められる。

参考・引用文献

- (1) 小林久隆：「近赤外光線免疫療法による新規がん治療」薬剤学 Vol.76, No.3, p172-176 (2016)
- (2) Sato K et al. : “Spatially selective depletion of tumor-associated regulatory T cells with near-

infrared photoimmunotherapy” Sci Transl Med 8, 352ra110 (2016)

- (3) Clinical Trials. Gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02422979> (2018.9.20 検索)
- (4) 頭頸部がん (15) 国立がん研究センター東病院 https://www.ncc.go.jp/jp/ncce/division/clinical_trial/patient/head/20180301144156.html (2018.9.20 検索)

5 | むすび・謝辞

近年がん治療における薬の貢献度は上昇していると思われるが、決して満足のいくものではないことは明らかである。製薬協「産業ビジョン 2025 世界に届ける創薬イノベーション」⁽¹⁾によると、2005 年から 2014 年の薬剤の貢献度と治療の満足度は、関節リウマチではそれぞれ 50% から 90%（薬剤の貢献度）、40% から 70%（治療の満足度）へ上昇している。骨粗しょう症では 40% → 80%（薬剤の貢献度）、40% → 70%（治療の満足度）、がんの中では、白血病が 50% → 80%（薬剤の貢献度）、50% → 70%（治療の満足度）へ上昇しているにもかかわらず、肺がんでは 15% → 70%（薬剤の貢献度）、20% → 40%（治療の満足度）のように薬剤の貢献度は上昇しているものの治療の満足度はあまり高くなっていない⁽¹⁾。この間、肺がんの治療では分子標的薬が出現し、薬の貢献度の上昇に大きく寄与したが、治療の満足度という観点からみると満足のいく状況とは言えない。アンメットメディカルニーズの高い疾患に対する医薬品開発状況をみても、がんにおける開発品の数は 2004 年に約 40 であったものが 2014 年には約 130 へと飛躍的に増加している⁽¹⁾ことをみても、社会的なニーズは高い。ワインバーグはその著書の中で「より進行した大腸腫瘍による死亡率はこの何十年間ほとんど変化しておらず、このことは、これら悪性腫瘍がいったん浸潤し、転移を開始してしまうと化学療法も放射線療法も失敗に終わることの証拠である」⁽²⁾と述べているが、一度転移を始めたがんの治療はまだ困難な状況であることを示唆している。

国内の医療用医薬品の市場は 2005 年に約 7.6 兆円であったものが⁽³⁾、2017 年には 10.5 兆円に達している⁽⁴⁾。一方、国内の抗がん薬の市場は 2012 年の約 8000 億円から 2017 年には約 1.1 兆円へ増加しており⁽⁵⁾ IQVIA 医薬品市場統計売上データ（2017 年）の上位 10 薬効を見ると抗腫瘍剤（抗がん薬）の売上は第 1 位で、前年比でも増加している。2015 年のデータを見ても抗腫瘍剤の売り上げは第 1 位で、近年、抗がん薬は大きな注目を集め売り上げが伸びていることがわかる^{(4), (6)}（表 5-1）。また、世界的な傾向として、医療用医薬品世界売上上位 50 品目に占めるバイオ医薬品の売上高は 2004 年には約 14% であったものが 2013 年には約 45% にまで増加し続けている⁽¹⁾。

表 5-1 国内医薬品売上（薬効分類別）2017、2015^{(3), (5), (注 167)}

上位10薬効(2017.4-2018.3)		
薬効名	薬価ベース(10億円)	前年比(%)
抗腫瘍剤	1116	8.3
糖尿病治療剤	550	4.6
レニン-アンジオテンシン系作用薬	436	△12.4
抗血栓症薬	436	2.7
制酸剤、潰瘍治療剤	378	2.6
免疫抑制剤	373	8.6
脂質調整剤・動脈硬化用剤	362	△3.8
全身性抗ウイルス剤	347	△23.8
眼科用剤	344	5
その他中枢神経用剤	309	2.1

上位10薬効(2015.1-2015.12)		
薬効名	薬価ベース(10億円)	前年比(%)
抗腫瘍剤	820	9.7
レニン-アンジオテンシン系作用薬	567	△7.1
糖尿病治療剤	513	6.4
全身性抗ウイルス剤	497	125.3
抗血栓症薬	469	6.6
脂質調整剤・動脈硬化用剤	403	0.6
制酸剤、潰瘍治療剤	390	△1.9
免疫抑制剤	364	7.5
喘息・COPD治療剤	332	4.6
眼科用剤	326	8.7

抗がん薬の研究・開発において日本人研究者の貢献も輝かしいものがある。今から 100 ほど前に発がん物質の研究からウサギに人工的にがんを発生させることに世界で初めて成功した。また、抗生物質の研究では日本は世界をリードした時期があったが、そのころ世界をリードするような抗がん性抗生物質が日本人の研究者の成果として世の中に出ている。また日本の製薬企業の貢献も大きく、多くの薬を創製しているが、臨床開発は海外の企業と共同という例が多い。最近では免疫チェックポイント阻害薬の標的となった PD-1 は日本人の研究者が発見し、それをもとに日本の製薬メーカーが基礎研究を行い、臨床開発は米国企業と共同で実施しており、日本の製薬企業が独力で抗がん薬を開発するということまでには至っていない。米国で葉酸拮抗薬（アミノプテリン）が初めて小児白血病の治療に使用された経緯については本文中に記述したが、その効果が劇的であったと同時に、その限界を知った時の衝撃も大変に大きかった。この現象はその後、現在に至るまで「薬剤耐性」という大きな壁としてがん治療のまえに立ちふさがっている。イマチニブという画期的な薬が創製されても、時間が経過するとともにがんは再び増殖を開始し、その時には治療効果

(注 167) △はマイナス

のあった薬は効かなくなる。肺がんの治療薬であるクリゾチニブも、日本人研究者の発見が大きな影響を与えたが、緩解の後にはがんは再発する。トラスツズマブの開発は研究者の熱意と執念によって、研究開発が中止になりそうな危機を乗り越えて臨床試験にまでたどり着いているが、そこには証拠に裏付けされた研究者の信念とほんのわずかな幸運が研究を前進させた。同じような状況は、他の薬でも垣間見ることができる。

これらの分子標的薬の出現は、がんの治療を根本から変えつつあるが、一方で、限界も存在する。一つの薬が効果を示すがんは限られており、例えばクリゾチニブをとってみても肺がん患者の数%しか恩恵を受けることができない。しかも、遅かれ早かれ、再発の危機に直面することになる。がんの発生原因の一つは遺伝子の変異であるが、個々のがんはその遺伝子の変異がことなり、患者ごとに異なる遺伝子の変異によってがん細胞が増殖する。がんの遺伝子変異を調べることでにより個々の患者にとって最適の薬が処方されるのであるが、すべてのがんに対して処方できる薬がそろっているわけではない。この点が、現在の抗がん薬によるがんの治療の限界になるが、いずれヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus:HIV) の治療のように、がんを完全に排除することは不可能でもそれと生涯共存するということが可能になるではないか。

がん研究と治療および抗がん薬創製の歴史を振り返ってみると、紀元前のころから敗北の連続であった。しかしながら、個々の敗北の後には、それが何十年、何百年の後であったとしても、新しい発見、発明によって、人々はがん治癒のゴールに向かって確実に前進してきた。近年はがん発生のメカニズムについての理解が大きく進歩したことから、今後、現在の治療方法の限界を乗り越えて新たな抗がん薬の創製に向かって前進していくと思われる。

本報告書では抗がん薬創製の変遷についてまとめたが、バイオ医薬品に属する抗がん薬については一部の抗体医薬品を除いてほとんど触れていない。また、いわゆる遺伝子治療、細胞治療や、がんワクチンやウイルスを用いたがん治療についても触れていないので、

今後それらの研究開発が進み医薬品あるいは新たな治療法として創製され、本調査に取り上げられることを期待している。

最後に、本報告書をまとめるにあたって、多くの資料を参考にしたが、次の一文を添えておきたい。

「今日の治療は、過去に最先端治療の開発に参加してくださった患者さんたちのご協力のおかげで成り立っています」⁽⁷⁾。

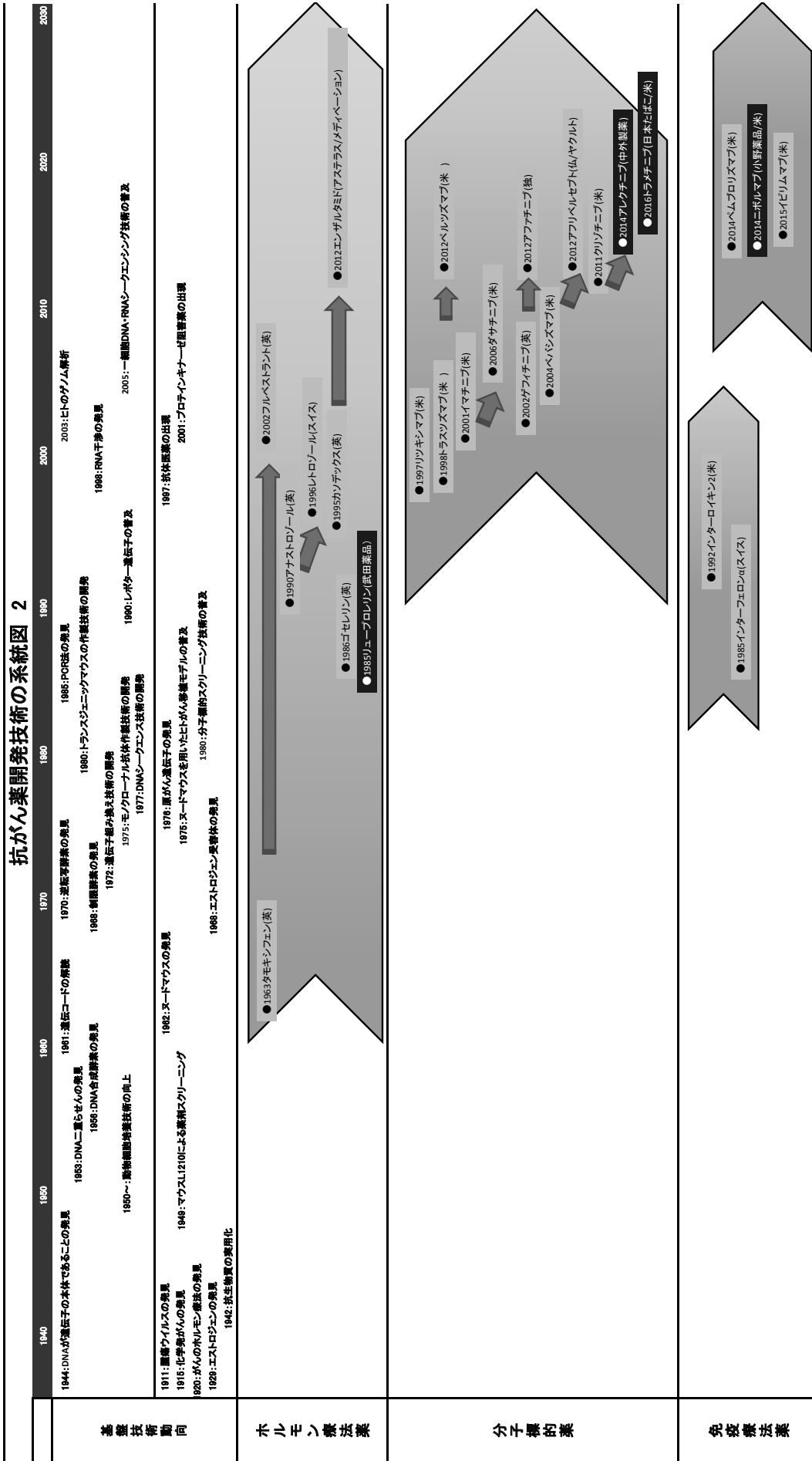
謝辞

本報告書をまとめるにあたり元三菱化学株式会社執行役員の梅津浩平氏には大変にお世話になりました。また、多くの方々にご協力をいただき、この場を借りて御礼申し上げます。

参考・引用文献

- (1) 製薬協「産業ビジョン 2025」世界に届ける創薬イノベーション
- (2) ワインバーグ:「がんの生物学」原書第2版第16章がんの合理的な治療 p798 南江堂 (2017) より転載
- (3) 新医薬品産業ビジョン_平成19年8月30日/厚生労働省
- (4) IQVIA 医薬品市場統計 <https://www.iqvia.com/ja-jp/locations/japan/thought-leadership/topline-market-data> (2018.11.27 検索)
- (5) 株式会社富士経済プレスリリース 2017年10月12日
- (6) IQVIA 医薬品市場統計 https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/ap-location-site/japan/thought-leadership/top-line-market-data/2015/toplinedata_cy_2015.pdf?la=ja-jp&hash=C4EA37463BA9AE9B81047E9D295BF7FEF32C0F5C (2018.11.27 検索)
- (7) 清水千佳子「最先端治療 乳がん」第1章乳がんの基礎知識 p13 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院乳腺外科、乳腺・腫瘍内科、他 編著 株式会社法研 (2018) より転載

抗がん薬開発技術の系統図 2



抗がん薬産業技術史資料

番号	名称	製造年	製作者	資料種類	資料現状	所在	選定理由
1	ウサギ耳人工癌	1915	山極勝三郎	標本	東京大学医学部	東京都文京区本郷7-3-1	世界で初めて人工的な癌の発生実験に成功して癌の発生原因の解明に道を拓いた。1928年にドインのノルドホフ・ユング賞を受賞し、その後のがん研究に大きな影響を与えた。
2	吉田肉腫	1943	吉田富三	細胞	東北大学加齢医学研究所	仙台市青葉区星陵町4-1	がんを細胞レベルで取り扱うことが可能になり、我が国初めての抗がん薬であるナイトロジェンマスタードN-オキシド(商品名 ナイトロミン)の創製など、我が国の化学療法の発展に大きな影響を与えた。

医薬品年表(抗がん薬)					
分類	構造・作用機序による分類	発売年※	一般名	研究/開発元*	
アルキル化薬	ナイトロジェンマスタート型	1950米	シクロホスファミド水和物	バクスタ	
	アジリジン型	1963英	メルファラン	ウェルカム	
		1981米	エストラムスチニン酢エステルナトリウム水和物	AB レオ	
		1977欧	イボスファミド	アメリカンシアナミド	
	アルカンサルフォネート型	1957日	フマルファン	(ウラカノ・スミスクライン)	
	クロロエチルニトロウレア型	1979日	ニムスチン塩酸塩	三共	
	その他	1987日	ラニムスチン	東京田辺製薬	
	アルキル化による複製阻害	1975米	タカルバシン	サザーンリサーチインスティテュート/マイルスラボラトリー	
	糖ペプチド	1963日	マイトマイシンC	協和発酵	
	活性酸素によるDNA切断	1970欧	ダウノレキゼン塩酸塩	日本化薬	
抗がん性抗生物質	DNA鎖インターカレートによる合成阻害	1964米	フラグマインD	ファーマリアリサーチラボラトリーズ	
	RNA合成抑制	1950s米	メトレキサート	メルク	
	葉酸代謝拮抗薬	2004米	ベントレキゼドナトリウム水和物	イライリリー	
		2009米	プラトラレキサート	メモリアル・スローン・ケタリング癌センター/アロスセラピューティクス	
		1962米	フルオロウラシル	ロシュ	
	ピリミジン拮抗薬	1999日	テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム	大鵬薬品	
		1969米	シタラビン	アップジョン	
		1996米	ゲムタピン塩酸塩	イーライリリー	
	代謝拮抗薬	DNA錯化剤	2003日	カベンタピン	中外製薬
			1953米	メルカプトプリン水和物	ウェルカム
1991米			フルダリンフルダリンリン酸エステル	サザーンリサーチインスティテュート/バイエル/サナフィエンサイム	
プリン拮抗薬		2006米	ネアラビン	ウェルカム	
ペンカアルカロイド		1981米	ビンブラスタン硫酸塩	イライリリー	
		1963米	ビンクリスチン硫酸塩	イライリリー	
		1972米	ビンデシン硫酸塩	イライリリー	
天然由来物質		ハリコンドリン誘導体	1989欧	ビノレルビン酒石酸塩	ビーエール ファーブル メディカメン-QNRS
			2010米	エリブリンメシル酸塩	エーザイ
			1992米	パクリタキセル	プリストルマイヤーズ スクワイプ
	タキサン誘導体	1996欧	ドセタキセル水和物	ローズブローラン	
	ポドフィロトキシン誘導体	1983米	エトポシド	サント	
	カンブレチン誘導体	1994日	イリノテカン塩酸塩水和物	ヤクルト/第一製薬	
		2007米	ボルタカン塩酸塩	スミスクラインピーチャム	
		1978米	シンスプラチン	プリストルマイヤーズ スクワイプ	
	白金製剤	アロマターゼ阻害薬	1986カナダ	カルボプラチン	プリストルマイヤーズ スクワイプ
			1995日	ネダプラチン	塩野義製薬
1996欧			オキサリプラチン	ヤクルト/デビオファーム	
LH-RHアゴニスト		1995英	アリナストロール	ゼネカ	
		1996欧	レトゾール	チバガイギー	
		2000	エキセマスタン	ファルミタリア カルロエルバ	
選択的エストロゲン受容体		1985米	リュープロレリン酢酸塩	武田薬品/プリストルマイヤーズ スクワイプ	
		1986英	ゴセレリン酢酸塩	インペリアル・ケミカル・インダストリーズ	
		1973英	タモキシフェン酢酸塩	インペリアル・ケミカル・インダストリーズ	
ホルモン療法薬		モジュレーター	1988欧	トレミフェン酢酸塩	ファーマスグループ
	2002米		フルベストラント	インペリアル・ケミカル・インダストリーズ	
	1963		メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	ファルミタリア カルロエルバ/アップジョン	
	黄体ホルモン製剤	1995英	ピカルタミド	ゼネカ	
		2012米	エンザラルタミド	アズテラス/メディベーション	
		2011欧	アピラチン酢酸エステル	クーガー・ジョンソン&ジャenson	
	抗アンドロゲン剤	2009米/欧	デガラレリクス酢酸塩	フレリッジア ファーマシューティカルズ	
		2005米	レナリドミド水和物	セルジーン	
		1991	シタキニド(AMALWA)	ウェルカム	
	免疫調節薬	LH-RHアンタゴニスト	2017	フォロデンチン塩酸塩	バイオリストファーマシューティカルズ
インターフェロンα					
生物学的応答調節薬	プリンヌクレオシドホスホリラーゼ				
	その他				

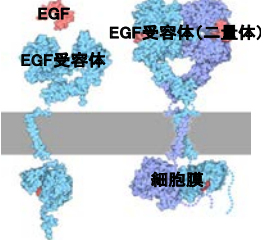
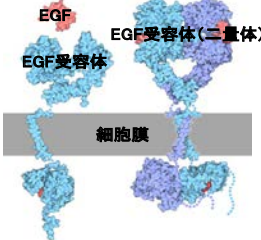
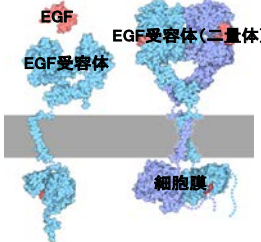
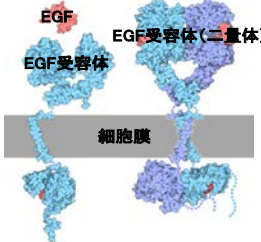
分類	構造・作用機序による分類	発売年※	一般名	研究・開発元	
分子標的薬	EGFRキナーゼ阻害	2002年	ゲフィチニブ	アストラゼネカ	
		2004年	エルロチニブ塩酸塩	OSIファーマシューティカルズ/ファイザー	
		2013年	アファチニブマレイン酸塩	ペーリンガー・インゲルハイム	
		2015年	オシメルチニブマレイン酸塩	アストラゼネカ	
		EML4-ALKキナーゼ阻害	2011年	クリチニブ	ファイザー
			2014年	アレクサニブ塩酸塩	中外製薬
			2014年	セリチニブ	ノバルティス
			2001年	イマチニブマレイン酸塩	ノバルティス
		BCR-ABLキナーゼ阻害	2006年	ダサチニブ水和物	プリストルマイヤー・ススクイプ
			2007年	ニロチニブ塩酸塩水和物	ノバルティス
	BRAFキナーゼ阻害	2011年	ベムラフエニブ	ロシュ/プレキシオン	
		2014年	ダプラフェニブマレイン酸塩	グラクソ・スミスクライン	
	HER2キナーゼ阻害	2007年	ラバチニブ塩酸塩水和物	グラクソ・スミスクライン	
		2013年	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	日本たばこ産業/グラクソ・スミスクライン	
	MEKキナーゼ阻害	2009年	エベロリムス	ノバルティス	
		2007年	テムシロリムス	ノバルティス	
	mTORキナーゼ阻害	2005年	シラフェニブ塩酸塩	バイエル/オネクスファーマシューティカルズ	
		2006年	スニチニブリンゴ酸塩	スーゼン/ファルマシア	
	マルチキナーゼ(VEGFR、EGFR、RET、KIT、PDGFR、RAF、など)阻害	2009年	バニハニブ塩酸塩	グラクソ・スミスクライン	
		2011年	ハンデタニブ	アストラゼネカ	
		2012年	アキシチニブ	ファイザー	
		2012年	レゴラフェニブ水和物	バイエル	
		2015年	レンハチニブマレイン酸塩	エーザイ	
		2003年	ボルテグミブ	ミレニアムファーマシューティカルズ	
		2015年	イキサゾミズクエン酸エステル	ミレニアムファーマシューティカルズ	
		2015年	カルフィゾミブ	オネクスファーマシューティカルズ	
		プロテオソーム阻害	2011年	ロミテグシン	セルジーン
			2015年	バルボシクリブ	ファイザー
	HDAC阻害	2015年	アヒラテロン酢酸エステル	クーガー・ゼンソノ/アムジェン/シオン	
		2011年	オラパリブ	アストラゼネカ	
		2014年	イブルチニブ	セルジーン	
		1998年	トラスツズマブ（遺伝子組換え）	ジェネンテック	
	抗HER2	2012年	ベルツズマブ（遺伝子組換え）	ジェネンテック	
		2013年	トラスツズマブ エムタンジン（遺伝子組換え）	ジェネンテック	
	抗EGFR	2004年	セツキシマブ（遺伝子組換え）	イムクローネンシステムズ	
		2006年	ハニツムマブ（遺伝子組換え）	アブジェニックス/ミューネックス	
	抗VEGFR	2014年	ラムシルマブ（遺伝子組換え）	イー・ライリリー	
		2004年	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	ジェネンテック	
	抗VEGF	1997年	リツキシマブ（遺伝子組換え）	アイテック	
		2002年	イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）	アイテック	
	抗CD20	2009年	オファツムマブ（遺伝子組換え）	ジェンマブ	
		2001年	アレムツズマブ（遺伝子組換え）	ジェンサイム	
	抗CD52	2011年	デノズマブ（遺伝子組換え）	アムジェン	
		2011年	ブレントキシマブベトゲン（遺伝子組換え）	シアトルジェネテイクス/ミレニアム	
	抗RANKL4	2011年	モガムリスマブ（遺伝子組換え）	協和キリン	
2012年		ダラツムマブ（遺伝子組換え）	ジェンマブ/ヤンセン/バイオテック		
抗CCR4	2015年	イソツズマブ オノカマイシン（遺伝子組換え）	セルテック/ワイス		
	2017年	ベムプロリスマブ（遺伝子組換え）	オルガノン/メルク		
抗PD-1	2014年	ニボルマブ（遺伝子組換え）	小野薬品/プリストルマイヤー・ススクイプ		
	2016年	アテゾリスマブ（遺伝子組換え）	ジェネンテック		
抗PD-L1	2017年	アベルマブ（遺伝子組換え）	メルク/KGaA/ファイザー/ライリリー		
	2012年	イビリマブ（遺伝子組換え）	メダレックス		
抗CTLA4	2012年	アフリセルマブ トベータ（遺伝子組換え）	リジェンロンファーマシューティカルズ		

受容体子コイ

抗体

※ 注 最初に発売された年・国・地域
* 注 研究/開発のオリジネーター

「抗がん薬創製技術の系統化調査」 正誤表

ページ	段落	行	技術の系統化調査報告 第26集 2019年3月 (誤)	全文PDF版 2019年8月 (正)
95	左	4	ROS1	<i>ROS1</i>
99	左	10	(1) 出展：国立がんセンターがん情報サービス「がん登録・統計」	(1) 出展：国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」
102	左	2	CDK4	<i>CDK4</i>
103	左			
103	右		図1. 2-9 RAS遺伝子の異常と遺伝子発現の亢進	図1. 2-9 <i>RAS</i> 遺伝子の異常と遺伝子発現の亢進
105	右	20	EBV	EBV
105	右	22	HBC	HCV
107	左	3	interleukin β	interleukin-1 β
109	左	6	イニシエーター	イニシエーター
136	右			
145	右	1	図3. 3-4 ブレオ (ブレオマイシン) 注射用 5 m g	(左カラムの図の下に移動)
152	左	下から1	(<i>Taxus brevifolia</i>)	(<i>Taxus brevifolia</i> :図3. 5-6)
155	左	下から1	シプラチン	シスプラチン
155	右	下から1	シプラチン	シスプラチン
174	右	16	(11)	(10)
178	右	33	(7) 清水千佳子「最先端治療 大腸がん」第1章乳がん	(7) 清水千佳子「最先端治療 乳がん」第1章乳がん