

[幹細胞に着目した新薬の可能性]

教授

島田 周, 田中真二

Shu SHIMADA

Shinji TANAKA

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子腫瘍医学分野

Summary

「がんの中に存在する一部のがん細胞のみが強い造腫瘍能と抗がん剤耐性をもち、そのような細胞が転移や再発に寄与している」というがん幹細胞仮説は、理論にとどまらず、臨床現場においても問題となっている。われわれは、がん幹細胞のメカニズムの解明もさることながら、がん幹細胞を標的とするという新しい機序の治療方法の確立を急がなければならない。化合物スクリーニングから得られた既知化合物のsalinomycin, thiolidazine, quercetinをはじめとして、Wnt経路

やHedgehog経路などのシグナル経路阻害、がん幹細胞の薬剤抵抗性の原因となるABCトランスポーターの阻害、がん幹細胞特異的表面抗原に対する抗体治療、幹細胞性維持に寄与しているニッチをターゲットとした新規抗がん剤治療など多岐にわたって研究が進められ、すでに臨床試験が始まっている薬剤もある。近年では、がん幹細胞のメカニズムが明らかになりつつあり、その特異なROS抵抗性、細胞周期やエピジェネティクスを狙った新しい治療方法も模索されている。

Key words

➤ がん幹細胞 ➤ 分子標的治療薬

序論

最新のがん治療に携わるとき、がん幹細胞の存在を無視することはできない。免疫不全マウスを利用した移植モデルから得られた、「がんの中に存在する一部のがん細胞のみが強い造腫瘍能と抗がん剤耐性をもち、そのような細胞が転移や再発に寄与している」というがん幹細胞仮説は、理論にとどまらず、臨床現場においても問題となっている。慢性骨髄性白血病の予後を大きく改善したBCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤イマチニブは、静止期に入っている白血病幹細胞に対しては無効であり、やがては耐性細胞の出現により治療困難に陥る¹⁾。転移性HER2陽性乳がん治療においても、抗HER2モノクローナル抗体トラスツマブは単独では30%程度しか奏効せず、PI3K/AKT経路が

異常活性化したがん幹細胞が残存し、再発してしまう²⁾。このようのがん幹細胞が現実にかん治療に立ちはだかっている昨今では、そのメカニズムの解明もさることながら、がん幹細胞を標的とするという新しい機序の治療方法の開発が急務となっている。

各論(図1)

1. 既知化合物

がん幹細胞のメカニズムの解明が進んでいなかった当初は、既知化合物をスクリーニングしてがん幹細胞特異的に作用する薬剤を探索するという、総当たりのではあるが、早期臨床応用も視野に入れたアプローチがとられた。