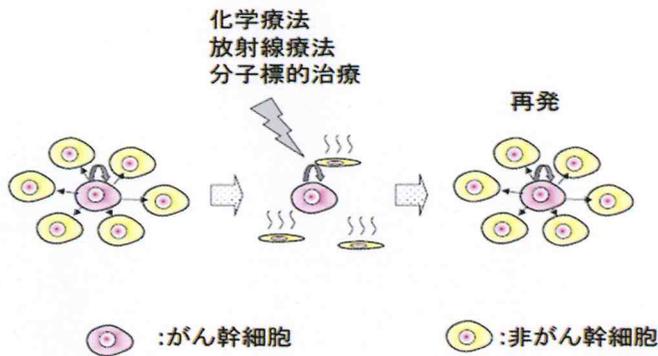




がん治療では、化学療法や手術などでがんを縮小・切除したにもかかわらず再発あるいは転移が起こることが問題となっています。この原因としてがん幹細胞の存在が指摘されています。がん幹細胞はがん組織に微量に存在すると考えられ、抗がん剤や手術などのがん治療から自らの姿を変えることにより巧妙に治療から逃れ、患者の身体状況・環境などの変化で再び増殖を開始します。

がん幹細胞は多くの報告がされていますが未だその性質の解明或いはその成果に基づいた治療への期待はされていますが、現時点では端緒についたところです (1)。

日本に於いても多くの研究が行われています (2)。がんを根本的に治療するには、がん幹細胞を特異的に攻撃する治療薬の開発が求められています。



(<http://web.sapmed.ac.jp/patho1/research/report04.html> より引用)

がん組織はがん幹細胞とがん細胞（非がん幹細胞）の混合物からなります。がん幹細胞はがん幹細胞を増殖する能力と多くのがん細胞に分化する能力を有しています。しかし、現在の多くの治療方法（化学療法、放射線療法、分子標的治療法及びがんワクチン療法など）はがん細胞のアポトーシスによる除去による治療には有効だが、細胞周期の遅いがん幹細胞の根絶には無力です。その為、治療によりがん細胞を根絶しても、がん幹細胞から分裂したがん細胞が増殖あるいは転移を起こして、完治には至りません。

がん幹細胞のマーカーとして多くの因子、タンパク質、遺伝子が報告されていますが、決定的な因子の同定、それを利用したガン根絶には成功していません。

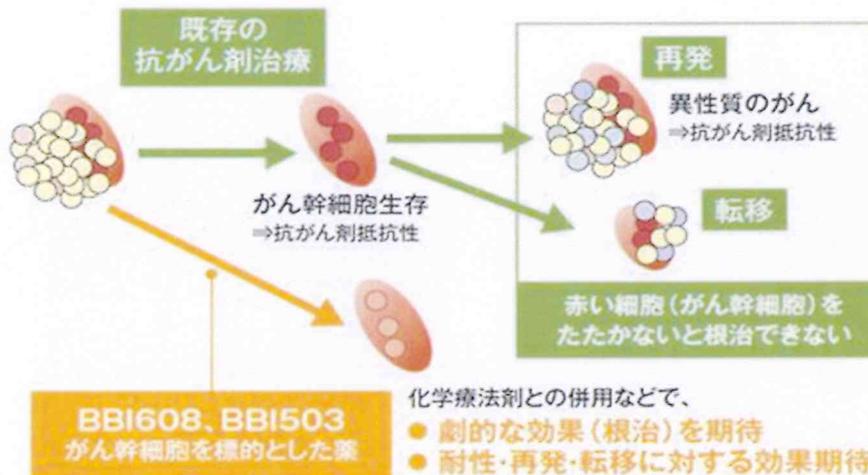
従来の知識では各種の CD 類、ID1、Olig2、Dcl1、Wnt、Notch、Hedgehog などががん幹細胞のマーカー分子として有力視されています (3)。また、ニッチェの重要性が多くの研究者から指摘されています。

骨髄、脳、腸、皮膚などの臓器特異的な幹細胞が発見され、正常幹細胞とがん幹細胞

との間に多くの類似点があることが判明しました。○自己複製能、○多分化能、○テロメラーゼ活性、○抗アポトーシス経路の活性化、○細胞膜の担体輸送の活性化、等です。

この様な状況で、薬剤の詳細は明らかにされていませんが、米国 Boston にある民間製薬会社 Boston Biomedical Inc. (2012 年初めに大日本住友製薬に買収された) は 2 種類の低分子化合物 (BBI608 および BBI503) の固形がん (結腸直腸がん) への経口投与による治療を開始しています (4)。特徴として、①First-in class の分子標的薬 (低分子化合物、経口投与)、②がん幹細胞およびがん細胞に対して細胞増殖抑制・細胞死を誘導する、③化学療法剤などの併用により高い有効性を示し、高い安全性も確認済み、④BBI608 と BBI503 は異なる作用メカニズムで作用する、がホームページに示されています。本剤ががん幹細胞の自己複製を阻害し、がん幹細胞とがん細胞にアポトーシスを起こすと考えられています。具体的には cMyc 経路、Stat 経路、 β カテニン経路を阻害している様です。

BBI608、BBI503の作用メカニズム概要



(<http://www.ds-pharma.co.jp/ir/topic/index.html> より引用)

その結果、劇的な効果 (耐性・再発・転移に対する阻害効果) が期待されています。現時点では重篤な副作用 (下痢、吐き気、嘔吐など) は報告されていない様です。

本剤はトップ 10 にランキングされている実用化最終段階にある抗がん剤の一つに報告されていて (5)、2015 年に販売開始を見込み、年間 1000 億円以上の販売を計画している、と発表されています (4)。

一方、中外製薬およびその共同出資会社、国立がん研究センター研究所らが協力し、大腸がん患者ががん組織を免疫不全マウスに移植、継代し、腫瘍組織から LGR5 というタンパク質を指標にがん幹細胞を取り出し、高純度で安定的に培養が可能ながん幹細胞株の樹立に成功しました (6)。

得られたがん幹細胞株は抗がん剤を添加した培地では増殖性の無い薬剤耐性細胞に変化します。この変化した細胞を抗がん剤の無い状態に戻して培養すると、再び元の増殖能

を有するがん幹細胞に戻ることを見出しました。この現象はマウスを用いた実験でも再現されました。このことは、がん治療において、極めて少数のがん幹細胞が性質を変化させ治療に抵抗して残存し、生体の環境ががん幹細胞にとって都合が良くなると性質を元に戻し再び増殖し、再発や転移を起こすというメカニズムが実際に存在することを裏付けるものと考えられています。

このがん幹細胞に発現するたんぱく質だけに結合する特異抗体を作製して、がん幹細胞を投与したがん転移モデルマウスに投与したところ、他臓器への転移が抑制することを見出しました。

この様のがん幹細胞の研究、それに続くがん幹細胞を標的とした薬物が開発され、治療への応用が具体化されています。益々の発展を期待しています。

文献

- 1) Drissens, G., et al. Nature <http://dx.doi.org/10.1038/nature11344> (2012)
Chen, J., et al. Nature <http://dx.doi.org/10.1038/nature11287> (2012)
Schepers, A.G. Science <http://dx.doi.org/10.1126/science.1224676> (2012)
Shinohara, M., et al. Scientific Reports doi.10.1038/srep00806 (2012)
Nakanishi, Y., et al. Nature genetics doi.10.1038/ng2481 (2012)
Zhao, X., PNAS 10, 14146-14151 (2010)
Kemper, K., Oncotarget 1. 387-395 (2010)
Dick, J.E., Nature Biotechnology 27. 44-46 (2009)
Chen, Y., Cell Cycle 8. 3488-3492 (2009) など
Curtin, J.C. Oncotarget 1. 563-566 (2010) (総説)
- 2) ①文部科学省 がん肝細胞を標的とする腫瘍根絶技術の新構築 (領域代表者 九州大学 赤司浩一教授) (平成 22 年度～26 年度) <http://www.cancer-stem-cell.com/plan.html>
②文部科学省 がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動 (研究代表者 東京大学 今井浩三教授)
③慶應義塾大学 GCOE プログラム 肝細胞医学のための教育研究拠点 (拠点リーダー 岡野栄之教授) <http://www.gcoe-stemcell.keio.ac.jp/>
④金沢大学 最先端・次世代研究開発支援プログラム 抗がん剤抵抗性癌幹細胞をターゲットとする革新的がん治療戦略 (リーダー 仲一仁教授)
<http://nextprogram.w3.kanazawa-u.ac.jp/research01.html>
⑤横浜市大 梁明秀教授 <http://www.nikkan.co.jp/news/nkx1020130117eaag.html>
⑥埼玉県がんセンター臨床腫瘍研究所
http://www.saitama-cc.jp/rinsyousyuyou_lab/project10.html

- ⑦札幌医科大学 <http://web.sapmed.ac.jp/patho1/research/report04.html>
- 3) 文部科学省 がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動
<http://scads.jfcr.or.jp/db/table.html>
Curtin, J.C. Oncotarget 1. 563-566 (2010)
- 4) <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01325441>
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01775423>
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01776307>
<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=698230&version=HealthProfessional>
大日本住友製薬 : <http://www.ds-pharma.co.jp/ir/topic/index.html>
Qiao, M., et al. Oncotarget.1, 544-551(2010)
- 5) <http://www.fiercebiotech.com/special-reports/10-promising-late-stage-cancer-drugs-2012/10-promising-late-stage-cancer-drugs-2012>
- 6) Kobayashi, S., et al. Stem Cells doi.1002/stem.1257 (2012)
<http://www.chugai-pharm.co.jp/hc/ss/news/detail/20121019113000.html>

“Cancer stem cells arguably represent one of the hottest frontiers in cancer research today. If the cancer stem cell hypothesis is proven to be correct, it should be possible to fundamentally advance treatment for patients with a wide variety of cancers because these highly malignant cell populations are inherently resistant to conventional therapies.” (Dr. Chiang J. Li of Chairman and CEO of Boston Biomedical, Inc.)

(文責：三須)