がん治療の新たな展開

2．分子標的療法（2）：低分子阻害薬

札幌医科大学 医学部 内科学第一講座 教授
篠 村 恭 久

1．はじめに

臨床でがんの治療に用いられている分子標的薬には抗体医薬と低分子阻害薬（小分子化合物）がある。現在、わが国において白血病や消化管間質腫瘍（Gastrointestinal stromal tumor, GIST）、非小細胞肺癌、腎細胞癌、肝細胞癌の治療に低分子阻害薬が用いられている（**表**）。

表. わが国で認可された分子標的治療薬（低分子阻害薬）

一般名（商品名）	標的分子	適応腫瘍	日本での認可年
イマチニブ（グリベック）	BCR- ABL KIT, PDGFR	慢性骨髄性白血病 消化管間質腫瘍 急性リンパ性白血病	2001 2003 2007
ゲフィチニブ（イレッサ）	EGFR	非小細胞肺がん	2002
エルロチニブ（タルセバ）	EGFR	非小細胞肺がん	2007
スニチニブ（スーテント）	KIT, PDGFR, VEGFR, FLT3	腎細胞がん 消化管間質腫瘍	2008 2008
ソラフェニブ（ネクサバール）	Raf, VEGFR, PDGFR	腎細胞がん 肝細胞がん	2008 2009
ダサチニブ（スプリセル）	BCR- ABL, KIT, PDGFR	慢性骨髄性白血病 急性リンパ性白血病	2009 2009
ニロチニブ（タシグナ）	BCR- ABL, KIT, PDGFR	慢性骨髄性白血病	2009

標的となる分子の多くは、細胞増殖などの細胞機能に関わるシグナル伝達経路に関わる蛋白質である（**図**）。多くのシグナル伝達は細胞内の複数の蛋白質が次々にリン酸化されることにより達成される仕組みになっており、チロシンキナーゼやセリン／スレオニンキナーゼと呼ばれる種々の蛋白質リン酸化酵素がこれに関与する。増殖因子受容体は細胞膜を貫通する構造であり、細胞外に増殖因子の結合部位を、細胞内にチロシンキナーゼ活性部分をもつ。

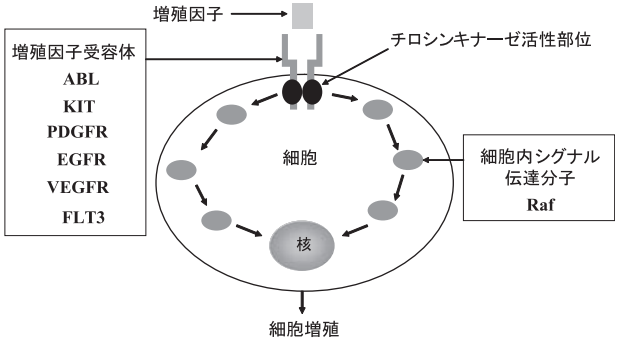

図. 低分子阻害薬の標的分子

増殖因子受容体やそのシグナル伝達分子の活性を阻害することによりシグナル伝達を阻害する。

抗体医薬は細胞外の増殖因子や増殖因子受容体に結合するが、低分子阻害薬の多くは、分子量が数百から数千の化学合成された化合物で、細胞内に移行して蛋白質リン酸化キナーゼの活性を阻害する。低分子阻害薬による分子標的療法により種々のがんで生存期間の延長が示されている。安全性では、従来の抗がん剤に比較して骨髄抑制など重篤な副作用は少ないが、標的とする分子の違いにより異なった特有の副作用がある。本稿では、わが国で既に用いられている低分子阻害薬について概説する。

2．イマチニブ

慢性骨髄性白血病（chronic myloid leukemia, CML）においては、フィラデルフィア（Ph）染色体として知られる9番染色体と22番染色体の転座によりBCR遺伝子とABL遺伝子が融合したBCR- ABL遺伝子が存在する。この遺伝子により作られるBCR-ABL蛋白質はチロシンキナーゼが恒常的に活性化しており、腫瘍細胞に増殖のシグナルを出し続けている。

イマチニブ（商品名グリベック）はBCR- ABL蛋白質のチロシンキナーゼ活性を抑制することを目的に開発された低分子阻害薬であり、BCR- ABL蛋白質の活性を阻害して腫瘍細胞にアポトーシスを誘導する。主な副作用は嘔気や下痢、浮腫、皮膚炎、筋肉痛などである。

CMLの慢性期にはイマチニブ400mgを、移行期または急性期ではイマチニブ600mgを1日1回経口投与する。慢性期の5年生存率は、従来の抗がん剤治療では50％前後であったが、イマチニブ治療により90％程度と著明な生存期間の延長が得られている[1]。

イマチニブを長期投与するとしばしば耐性クローンが出現する。耐性の機序としては、BCR- ABL遺伝子に遺伝子変異がおこり、イマチニブが結合できなくなることが主な原因である。イマチニブ耐性のCMLに対しては、ダサチニブ（商品名スプリセル）とニロチニブ（商品名タシグナ）が用いられる。これらは、イマチニブが結合できなくなったBCR-ABL蛋白に結合して抗腫瘍効果を発揮する。

急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia, ALL）の3割はPh染色体陽性で、BCR-ABL遺伝子を発現する。イマチニブはPh染色体陽性ALLにも有効であるが、単独では効果が不十分で従来の化学療法薬と併用で用いられる。Ph染色体陽性ALLの予後は極めて不良であったが、イマチニブが登場して治療成績が著明に改善している。

GISTは消化管間葉系腫瘍の中で最も頻度の高い腫瘍である。消化管のどの部位にも発生するが、胃

が50～60％と最も多い。私共の研究グループはGISTに受容体型チロシンキナーゼをコードするKITの遺伝子変異が高頻度にみられ、その結果生じる異常なKIT蛋白が腫瘍細胞の増殖や生存に重要な役割を担っていることを明らかにした[2]。

イマチニブはBCR-ABL以外にもKITやPDGFRのチロシンキナーゼ活性も抑制することからGISTの治療にも用いられるようになった。GISTにおいてKITの遺伝子変異は90％にみられ、また、血小板由来増殖因子受容体α（platelet-derived growth factor receptor α, PDGFRA)の遺伝子の変異が５％にみられる。

GISTに対しては放射線治療や従来の抗がん剤は無効であり、切除不能のGISTに対してイマチニブが用いられる。イマチニブ400㎎の１日１回の経口投与でGISTに対して優れた抗腫瘍効果が発揮される。イマチニブはKIT遺伝子変異例（特にエクソン11）に有効性が高い。グリベック導入前では、再発GISTで手術できない症例での生存期間の中央値は1年未満であったが、イマチニブ治療による生存期間の中央値は約５年と生存期間の著明な延長がみられている[3]。

GISTにおいても耐性の問題があり、イマチニブ耐性GISTに対してはマルチターゲットチロシンキナーゼ阻害薬スニチニブ（商品名スーテント）が用いられる。

３．ゲフィチニブとエルロチニブ

ゲフィチニブ（商品名イレッサ）とエルロチニブ（商品名タルセバ）は、上皮増殖因子受容体(epidermal growth factor receptor, EGFR）を標的としたチロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）である。わが国において非小細胞肺癌に対してゲフィチニブは2002年に、エルロチニブは2007年に認可された。

通常、ゲフィチニブは250㎎を、エルロチニブは150㎎を、１日１回経口投与する。EGFR-TKIはEGFR遺伝子の変異のある肺癌で奏効率が高い[4]。この変異は、女性、非喫煙者、腺癌、東アジア人種に多くみられる。東アジア人種の非小細胞肺癌におけるEGFR遺伝子変異率は20～40％と報告されている。遺伝子変異の部位は、エクソン19の欠失変異とエクソン21のコドン858の点突然変異（L858R）が全体の９割を占める。

EGFR-TKIの奏効率は、EGFR遺伝子変異をある例では約70％と高く、一方、変異のない例では10％程度と低い[5]。EGFR遺伝子異常の有無をEGFR-TKI投与前に調べることが推奨されている。

主な副作用は、発疹、下痢、皮膚乾燥、そう痒症などである。頻度は低いが重大な副作用に間質性肺疾患があり、定期的な胸部X線検査の施行が必要である。

EGFR-TKIの奏効例でもやがてはほとんど全例に耐性化がみられ、治療に抵抗性になる。耐性化の機序としては、EGFR遺伝子の二次性変異やMET遺伝子増幅が報告されている。EGFR-TKIの耐性の克服が今後の課題である。

４．スニチニブ

スニチニブは、KITとPDGFR、血管内皮細胞増殖因子受容体（vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR）、RET、FLT3などの複数のチロシンキナーゼを阻害するマルチターゲットチロシンキナーゼ阻害薬である。イマチニブ抵抗性のGISTと、根治切除不能または転移性の腎細胞癌で用いられる。転移性腎細胞癌の一次治療としてスニチニブとインターフェロンα療法を比較した試験で、奏効率および無増悪生存期間ともに有意にスニチニブが優れていることが示されている[6]。スニチニブ50㎎を４週間連日経口投与し、その後２週間休薬する。これを１コースとして投与を繰り返す。

主な副作用には、血小板減少、白血球減少、皮膚変色、手足症候群、食欲不振、肝機能異常、出血、心不全、甲状腺機能障害など多彩な副作用があり、これは、スニチニブが複数のチロシンキナーゼを阻害するためと考えられている。

５．ソラフェニブ

ソラフェニブ（商品名ネクサバール）は、細胞の増殖に働くシグナル伝達経路のRafの活性化を阻害することにより腫瘍細胞の増殖を直接阻害するばかりでなく、VEGFRやPDGFRの活性を併せて阻害することにより血管新生を阻害する。根治切除不能または転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌に対して用いられ、１回400 ㎎を１日２回経口投与する。

ソラフェニブは、腎細胞癌において無増悪生存期間を、肝細胞癌患者において全生存期間を、それぞれ有意に延長することが示されている[7,8]。主な副作用は、手足症候群や発疹、脱毛、下痢、高血圧などである。血管新生を抑制するため、血管系の副作用にも注意が必要である。

６．おわりに

現在、低分子阻害薬を含めて多数の分子標的薬が開発されている。分子標的薬は遺伝子異常のタイプにより効果が異なるため、今後、投与前にがんの遺伝子異常を調べて分子標的薬の効果を予測し、適切な分子標的薬を選択する個別化治療が発達すると考えられる。

参考文献

１）Druker BJ, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 355:2408-2417, 2006

2）Hirota S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 279:577-580, 1998
3）Blanke CD et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. J Clin Oncol 26:620-625, 2008
4）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
5）Mitsudomi T, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. Cancer Sci 98: 1817-1824, 2007
6）Motzer RJ, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 356: 115-124, 2007
7）Escudier B, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 356: 125-134, 2007
8）Llovet JM et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 359: 378-390, 2008

電子メールによる会員への情報提供について
－メールアドレスの登録－

◇情報広報部◇

本会では、インターネットを利用し、電子メールにより緊急性の高い情報を、会員の皆様に送信提供しております。対象は当会の電子メールアドレス利用者全員と他プロバイダの電子メールアドレスをお持ちになっていて、本会にアドレスを登録している会員です。

他プロバイダの電子メールアドレスの登録につきましては、随時受け付けておりますので、是非ご登録いただきたくご案内いたします。

●電子メールアドレスの登録方法

電子メールで、ご氏名、登録メールアドレスを明記のうえ、下記宛お送りください。

・申込先メールアドレス：**add@m.doui.jp**