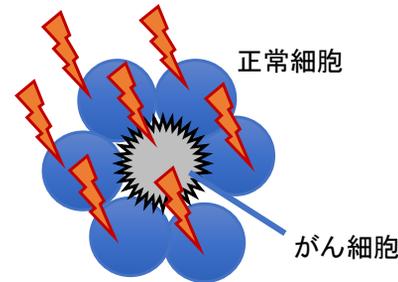


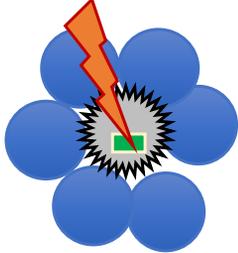
がん標的治療トランスレーショナルリサーチ分野

がんの薬物療法は、がん細胞の特性を標的とした分子標的治療（分子標的治療薬、免疫チェックポイント阻害薬など）が導入されるようになり、この20年ほどの間に大きく変化しています。一方で、細胞やマウスで効果が認められてもヒトの臨床試験では思うような効果が得られず患者さんに薬を届けられないケースや、標的薬に耐性となりその後の治療がうまくいかないケースも多く見受けられます。当分野では、がん細胞×モデル動物×患者検体を三位一体となって解析することで、新たな治療標的の発見や現在ある治療をより効果的にする方法の開発を目指しています。

殺細胞性抗がん薬



分子標的薬



■ がん細胞に特異的な標的

標的治療とは？

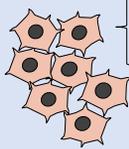
抗がん薬の究極の目的はがん細胞を死滅させることです。これまでに多くの薬が開発されてきました。殺細胞性抗がん薬とよばれるお薬は、がん細胞に様々な物質をふりかけ、効果のある物質を選び出したものです（スクリーニングと言います）。これに対して、がん細胞の生存に重要なたんぱく質を見つけ、そのタンパク質だけを抑える薬が開発されるようになりました。このようなお薬を分子標的薬と言います。

標的治療はがんのどこに効くの？

標的治療薬は、がん細胞自身の異常、もしくはがん細胞の周囲環境に対して作用します。がん細胞自身の異常は遺伝子の変化などにより異常なタンパク質ができることで起きます。例えば肺がんに対するイレッサという薬剤や乳がんに対して使用するハーセプチンという薬剤はこれらの異常なタンパク質を抑えてがん細胞を死滅させます。がん細胞は自身の異常に加えて、周りの血管や免疫細胞によっても刺激を受け増えていきます。分子標的薬の中には、がんの周囲に存在する免疫細胞に作用するものや、血管に作用し他の抗がん薬ががん細胞に到達するのを助けるような薬剤もあります。

がん細胞自身の異常

がん細胞



遺伝子変異
融合遺伝子
遺伝子増幅

● ● ● 増殖因子（リガンド）

異常新生血管

VEGFなど



免疫細胞



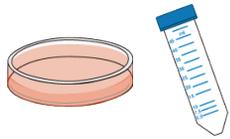
がん細胞の周囲環境からの影響

トランスレーショナルリサーチってなに？

がん細胞株を用いた評価

モデル動物を用いた評価

臨床試験



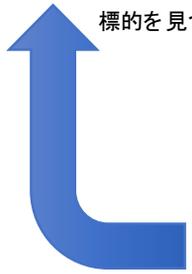
標的を見つける



動物で効果を確認

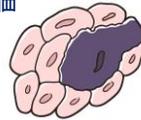


ヒトで効果を確認



主に患者さんのがん組織を用いた評価

がん組織を用いた解析
がん組織から細胞株やモデル動物を作成



実際の試験での問題点

- ・ ヒトでは全く効果がなかった
- ・ 効く人・効かない人がいる
- ・ 効いていたが効かなくなる

トランスレーショナルリサーチとは、上の図にある矢印を進めるような研究を言います。上側は、がん治療に使いそうな新たな標的を見つけたり、新しい抗がん薬を作るような研究です。それに加えて、現在ある治療をよりよいものにするため、効く理由、効かない理由を明らかにする下側の研究にも力を入れています。

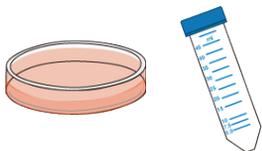
我々が行ったトランスレーショナルリサーチの例

BRAFという遺伝子に異常のある人に対する臨床試験

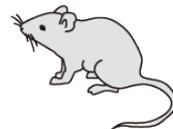


メラノーマでは効いたのに
大腸がんでは効果なし

大腸がんとメラノーマ
の細胞株を用いた評価



大腸がんでは正常細胞にも存在する別のシステムが働いて治療薬に効果がなくなっていた。



別のシステムが働かなくなるように薬を二種類にしてみたところマウスで効果が確認できた。

BRAFという遺伝子に異常のある人に対する臨床試験



二種類の薬を内服する試験が進行中。

大腸がん、メラノーマ、甲状腺がんなどの一部には、BRAFという遺伝子に異常が存在することが知られています。BRAF遺伝子に異常が存在するとそれによって出来る異常なBRAFタンパクによりがん細胞が増えることが知られています。しかし異常なBRAFを抑えるBRAF阻害薬は、メラノーマでは有効でしたが、大腸がんでは効き目がありませんでした。我々は、大腸がんではBRAFを抑えると別のたんぱく質が活性化し効果がなくなることを見出しました。BRAFとそのたんぱく質を同時に抑えることで大腸がんが小さくなるのがマウスの実験でも確認でき、現在全世界で臨床試験を行っています。