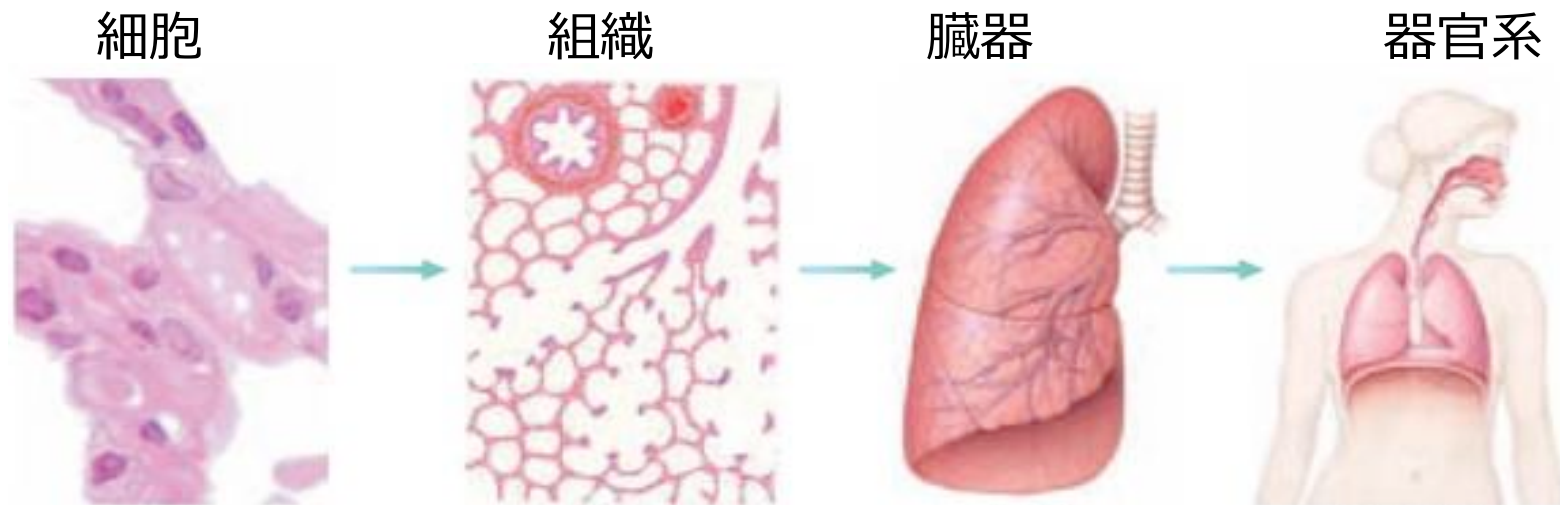


がんの弱みを叩く分子標的研究とは

愛知県がんセンター研究所 感染腫瘍学部

人体は細胞の集まり



- 人体は、数十兆個の細胞の集まり
- 細胞の種類は200種くらいといわれている
- 決まった種類の細胞が正しく集まって臓器ができる
- 細胞にはそれぞれの役割がある

正常な細胞は

「正しく」増える

受精卵（1個！の細胞）から人体へ
ケガが治る

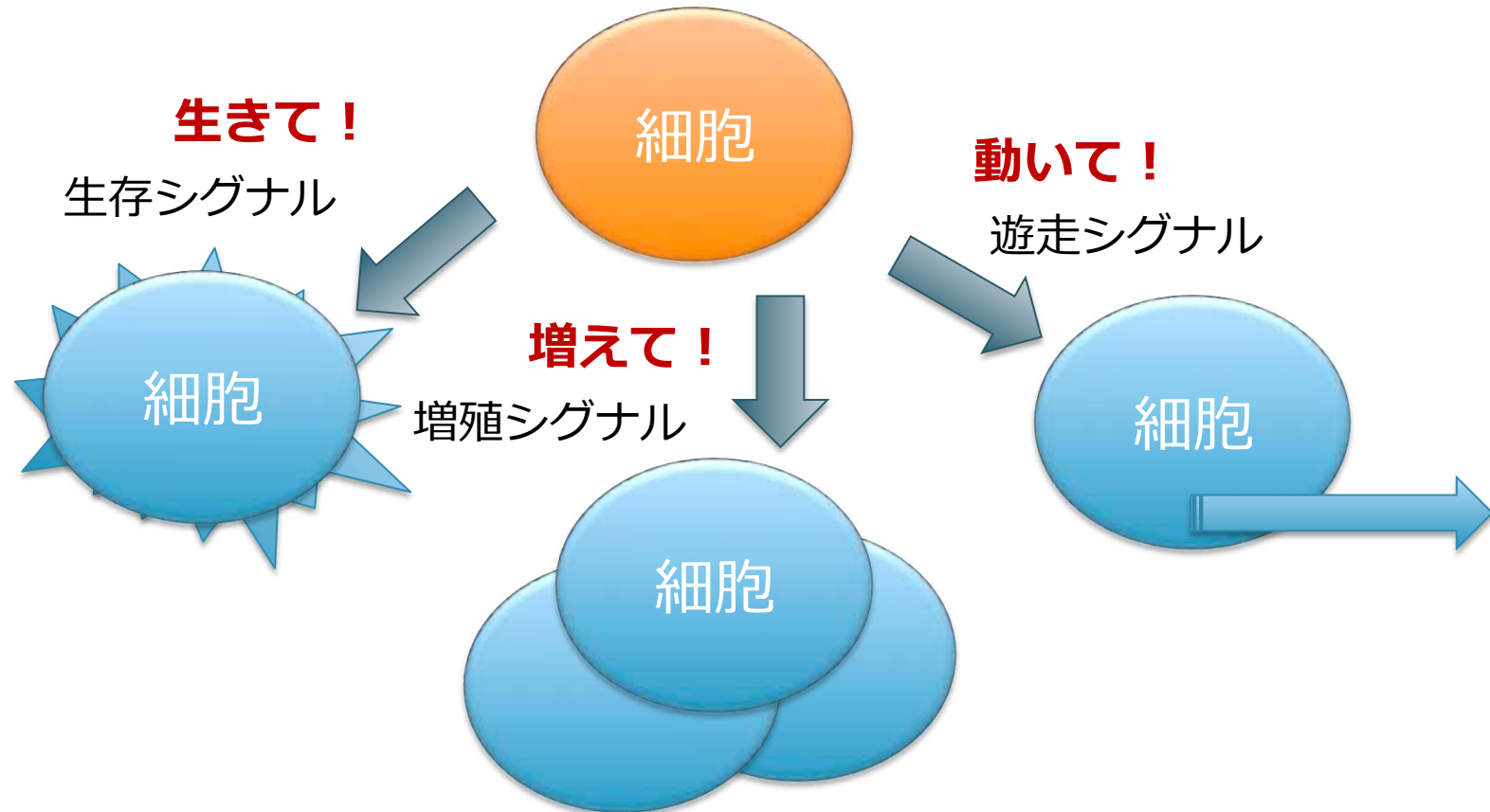
「正しい」場所にいる

毛の生える場所は決まっている
自由に移動できる細胞もある（白血球など）

どうしてこんなことができるのでしょうか？

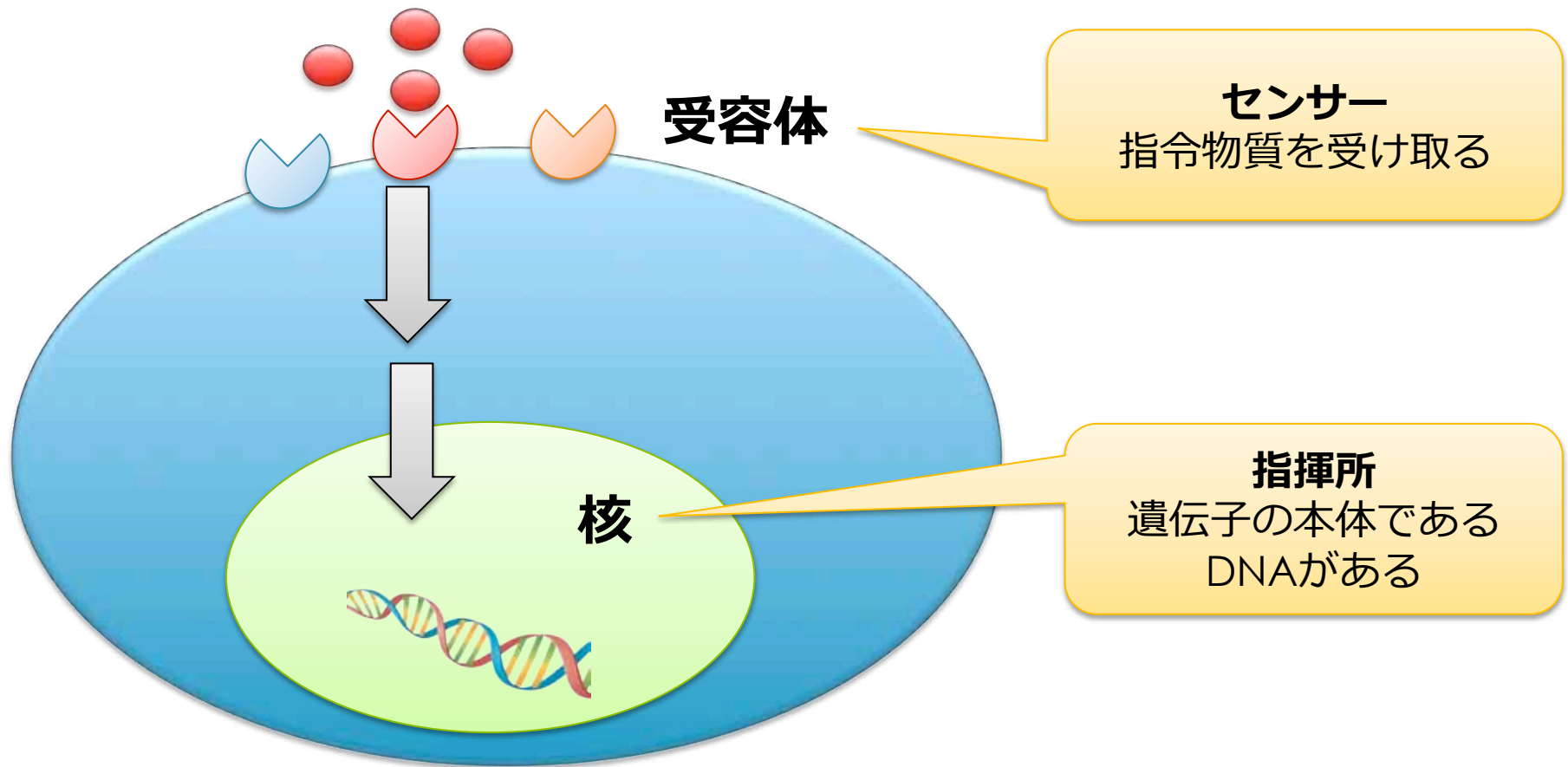
シグナルとは

シグナルとは、細胞の内外で交わされる会話



細胞どうしが情報交換して、お互いをコントロール

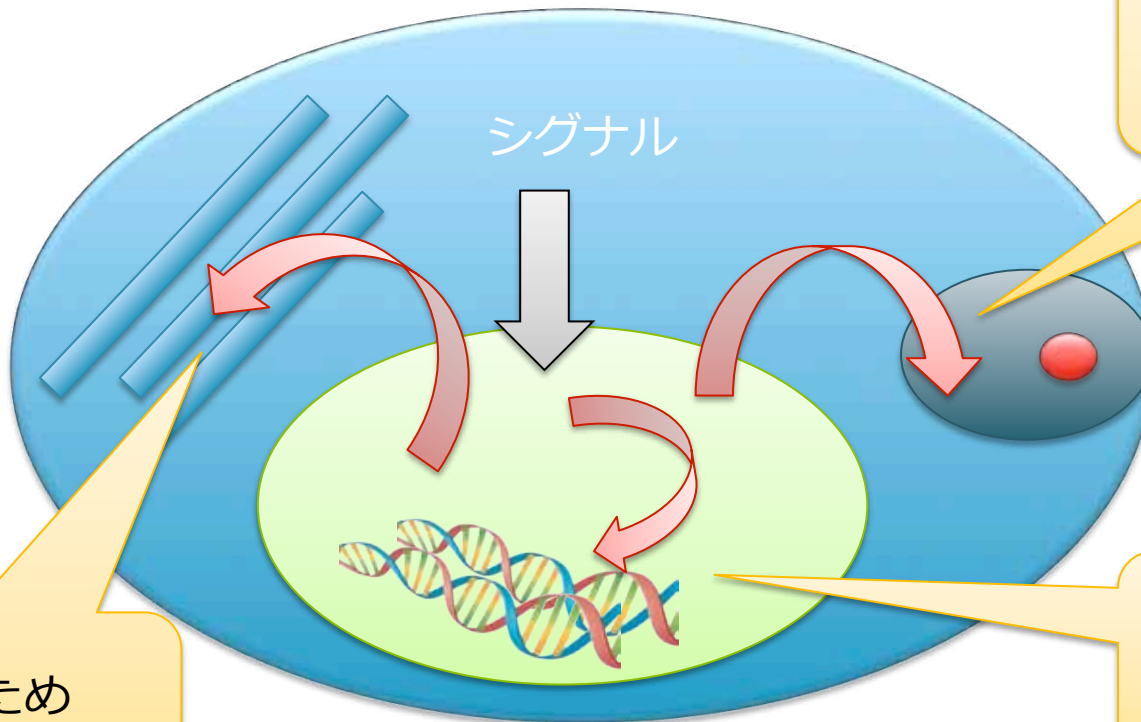
シグナル伝達



細胞表面の受容体が、シグナルを受信、その信号を別の形で細胞の核まで届けます。

シグナル伝達

シグナルを受信した細胞の核からは、



他の細胞に
シグナルを送信

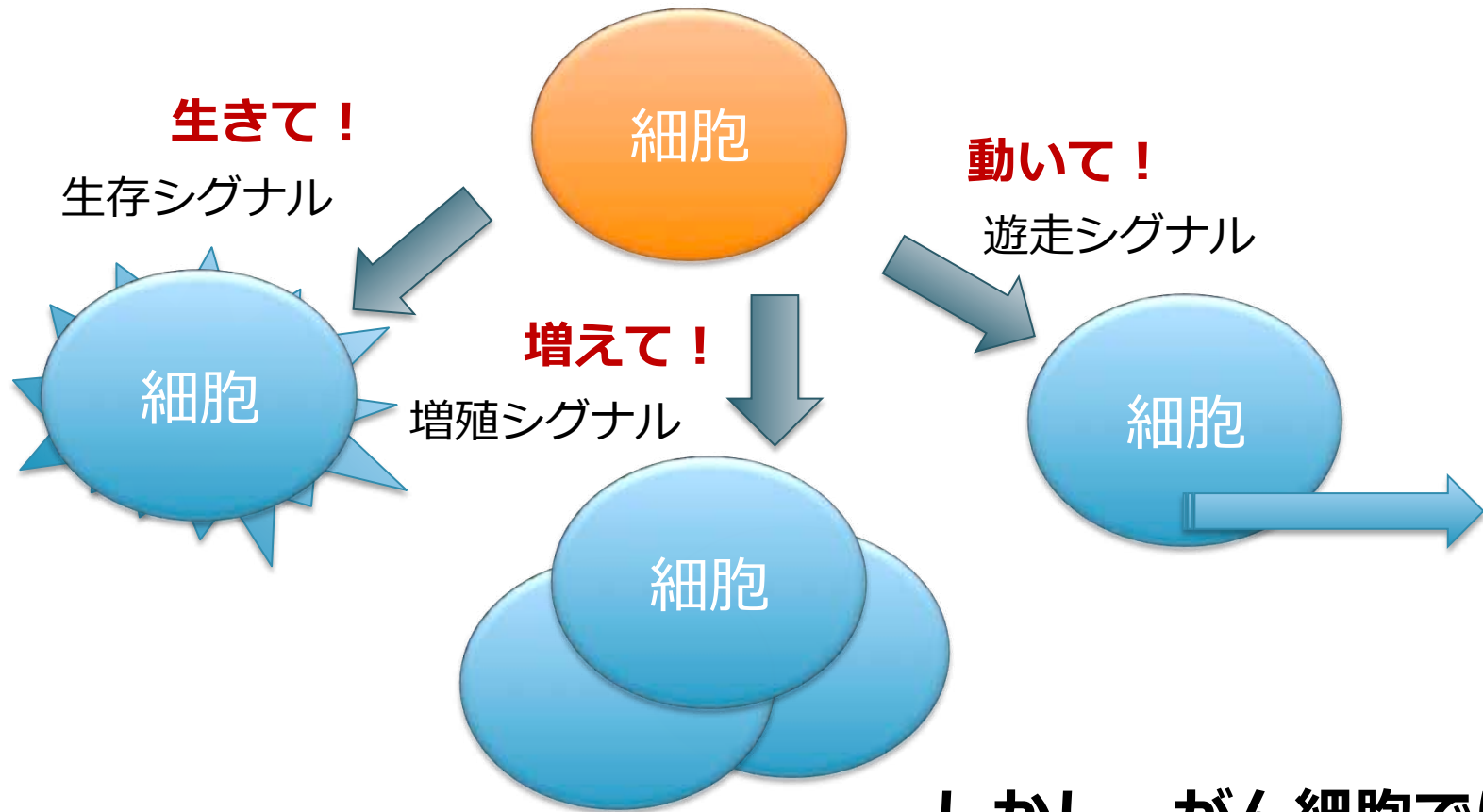
移動するため
細胞を変形

細胞分裂のために
DNAをコピー

適切な指令が細胞の内外へと送られます

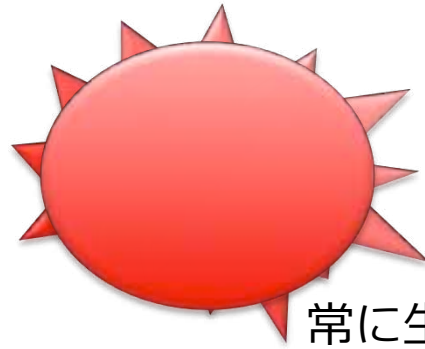
細胞とシグナル

このように、正常な細胞はシグナルという仕組みを使って、正しい場所で正しく増えることができます。。



しかし、がん細胞では。。

がん細胞とシグナル



どこでも生存！

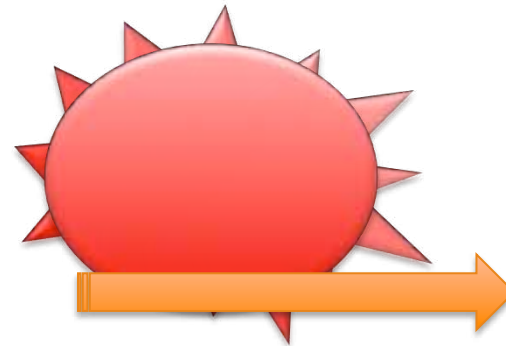
常に生存シグナルがON



がん細胞

無制限に増殖シグナルがON

増えすぎ！

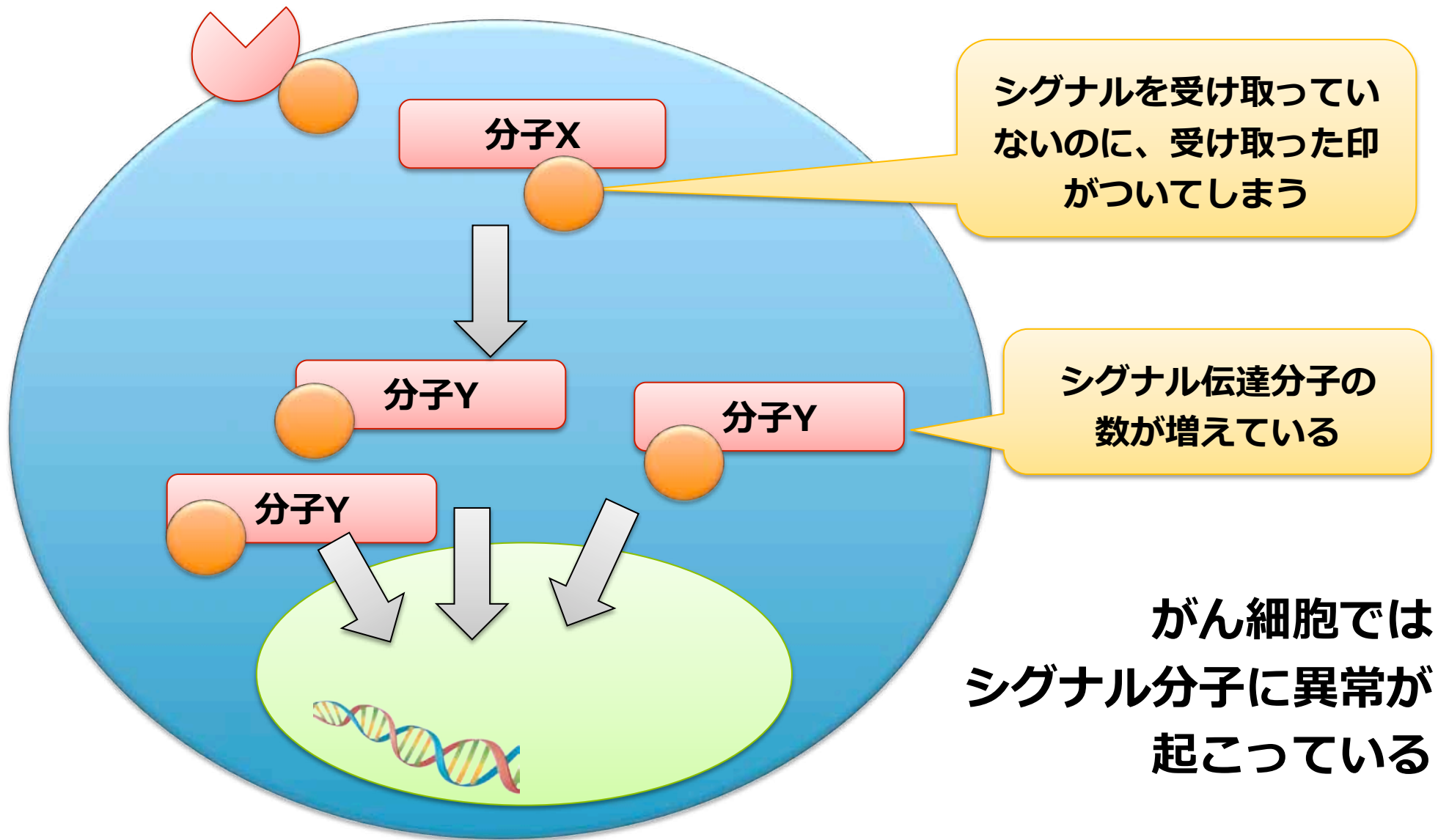


勝手に遊走シグナルがON

自由に移動！

どうしてこうなってしまうのでしょうか？

シグナル伝達の異常



分子標的という考え方

がんでは、シグナル分子が異常になっている

逆に、そのせいで増えたり移動したりできる。

ということは、

そのシグナル分子を邪魔すれば、

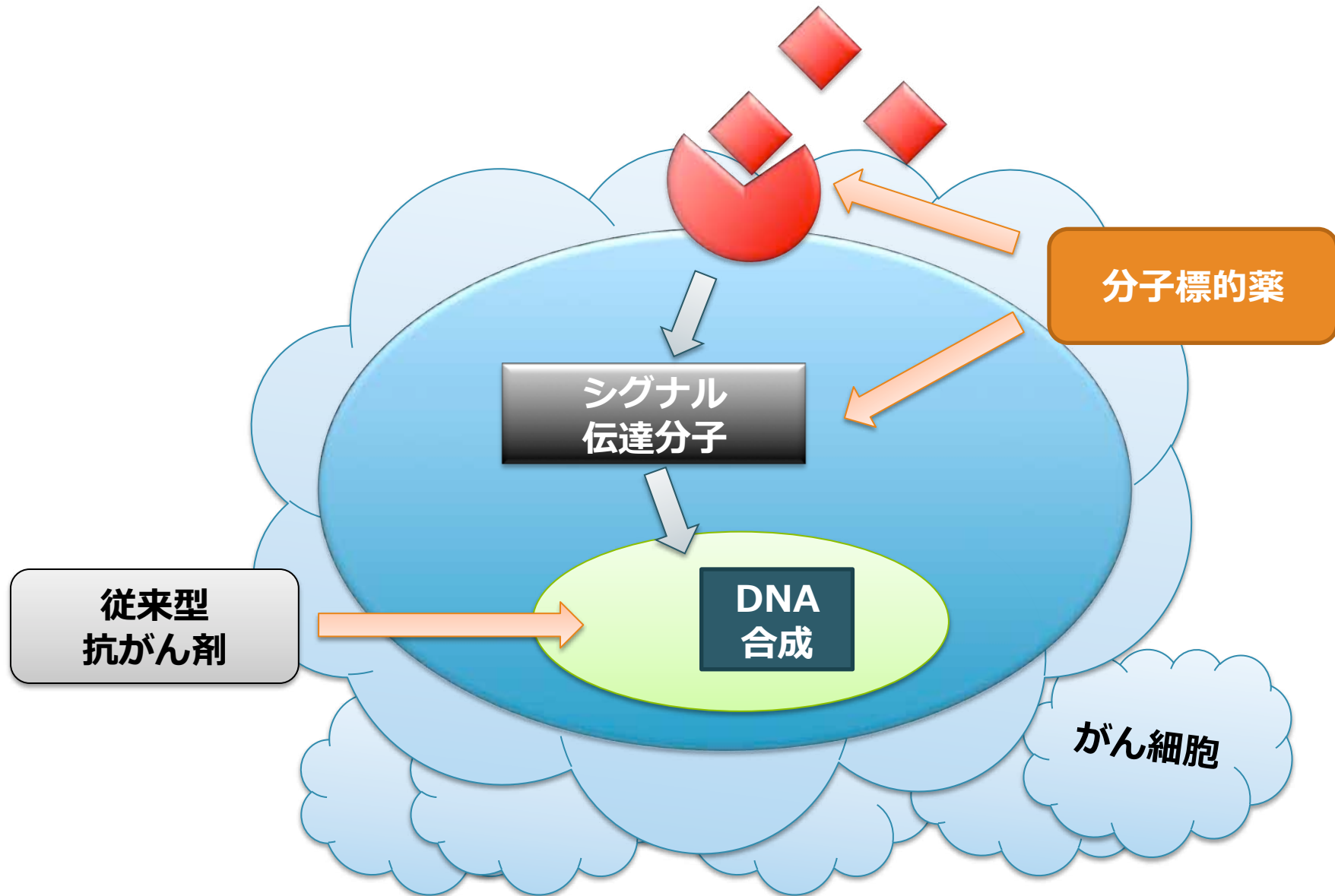
がん細胞を抑えられる。

**がん細胞が依存しているシグナル分子（分子標的）
を探し、その働きを邪魔する薬を作ればいいのでは？**



分子標的薬

分子標的薬のねらい



分子標的薬の種類

抗体薬

免疫のしくみを利用

抗体には標的だけに結合する特性がある

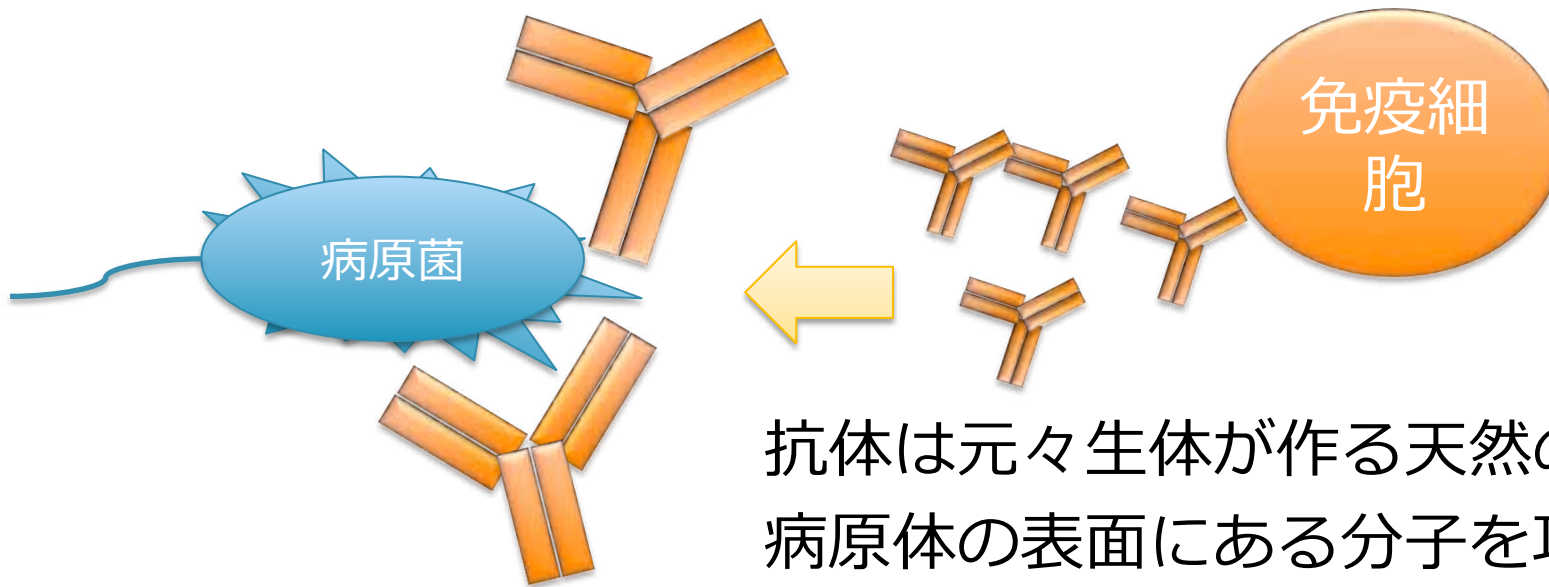
分子が大きく、効き目が長く続く

低分子薬

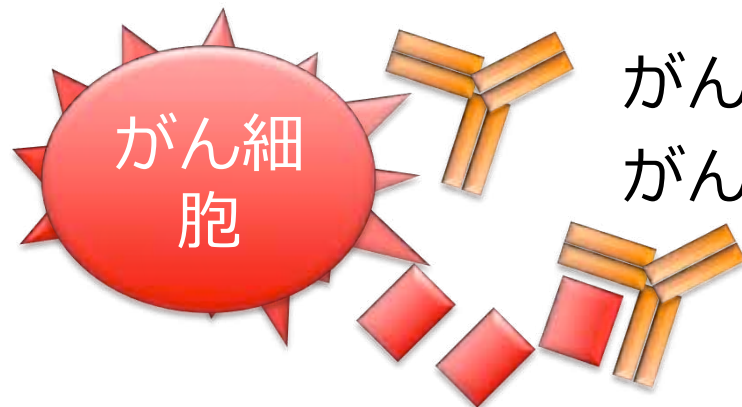
シグナル分子を騙して結合する

細胞内のシグナル分子を標的にできる

抗体薬



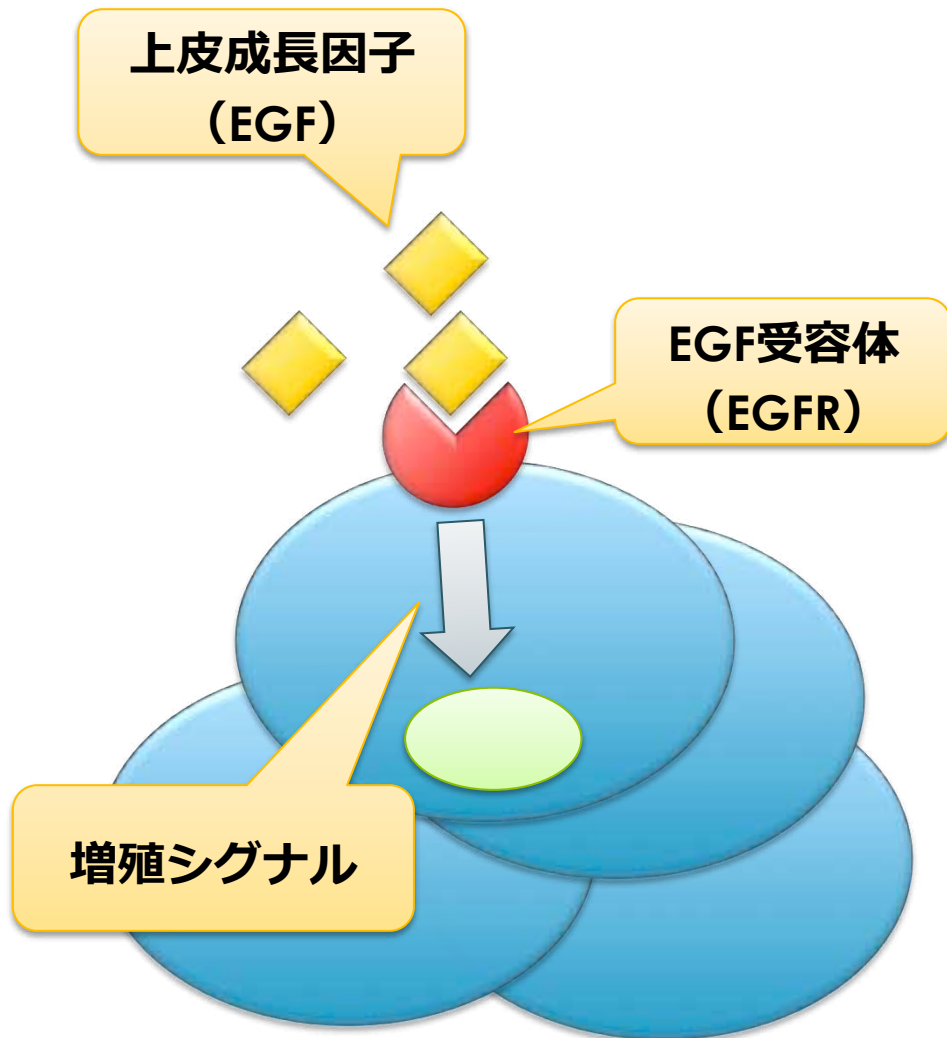
抗体は元々生体が作る天然の“薬”
病原体の表面にある分子を攻撃



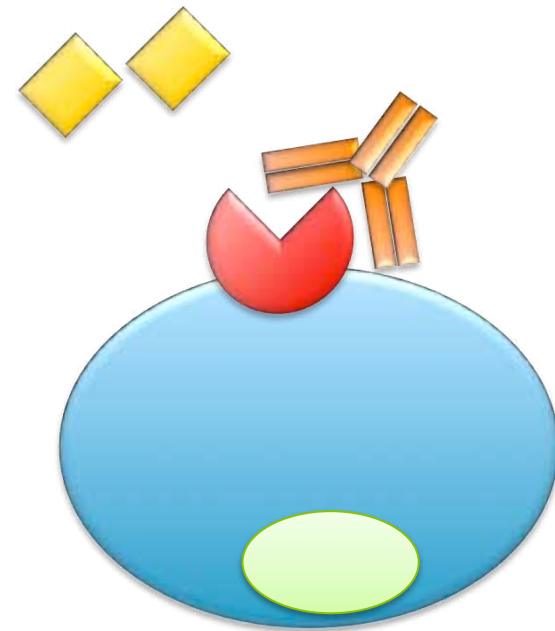
がん細胞表面の受容体分子や
がん細胞が放出するシグナル分子の抗体

抗がん作用

抗体薬の例

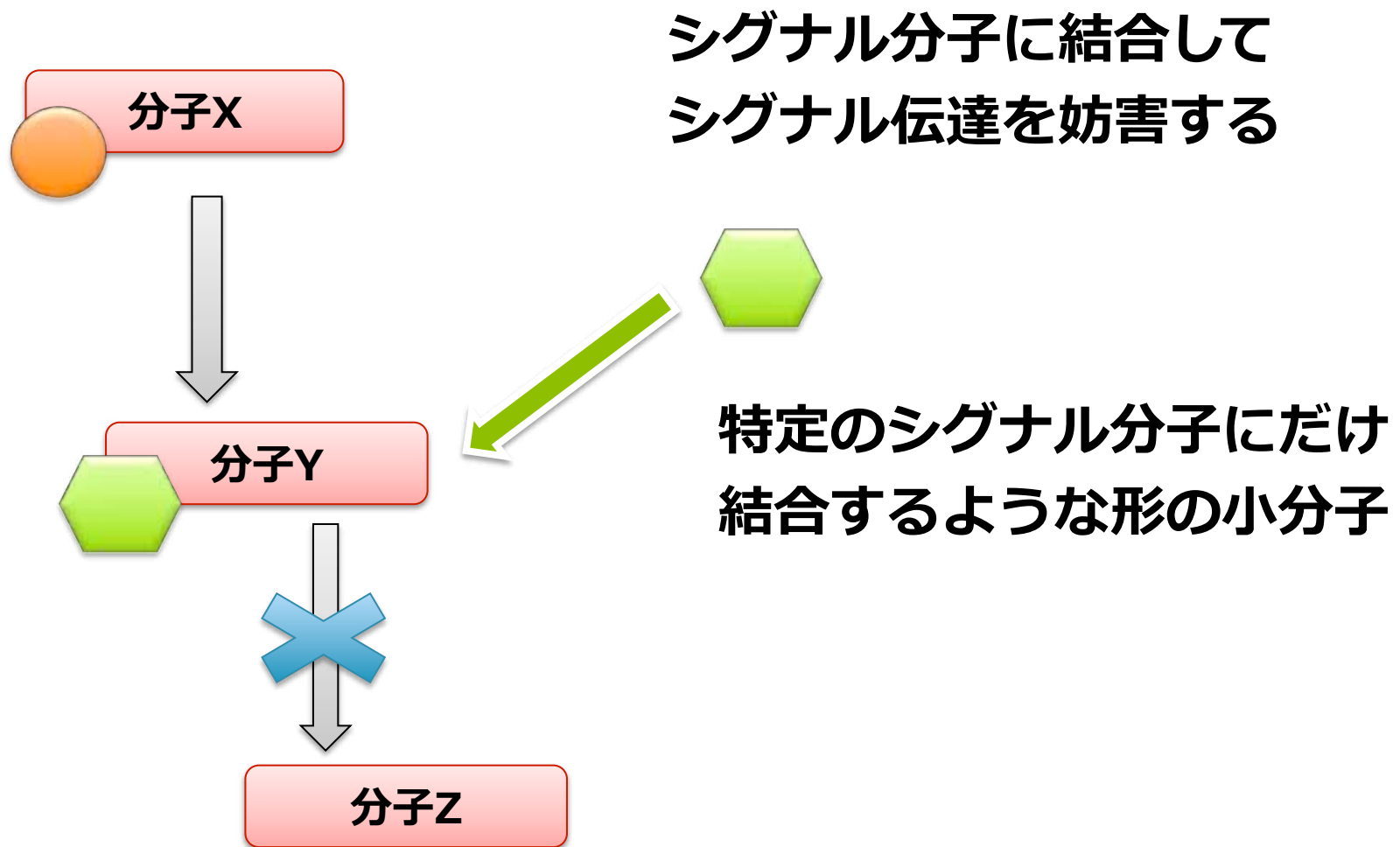


パニツムマブ
(ベクティビックス)
抗EGFR抗体



受容体を邪魔して
増殖シグナルを遮断します

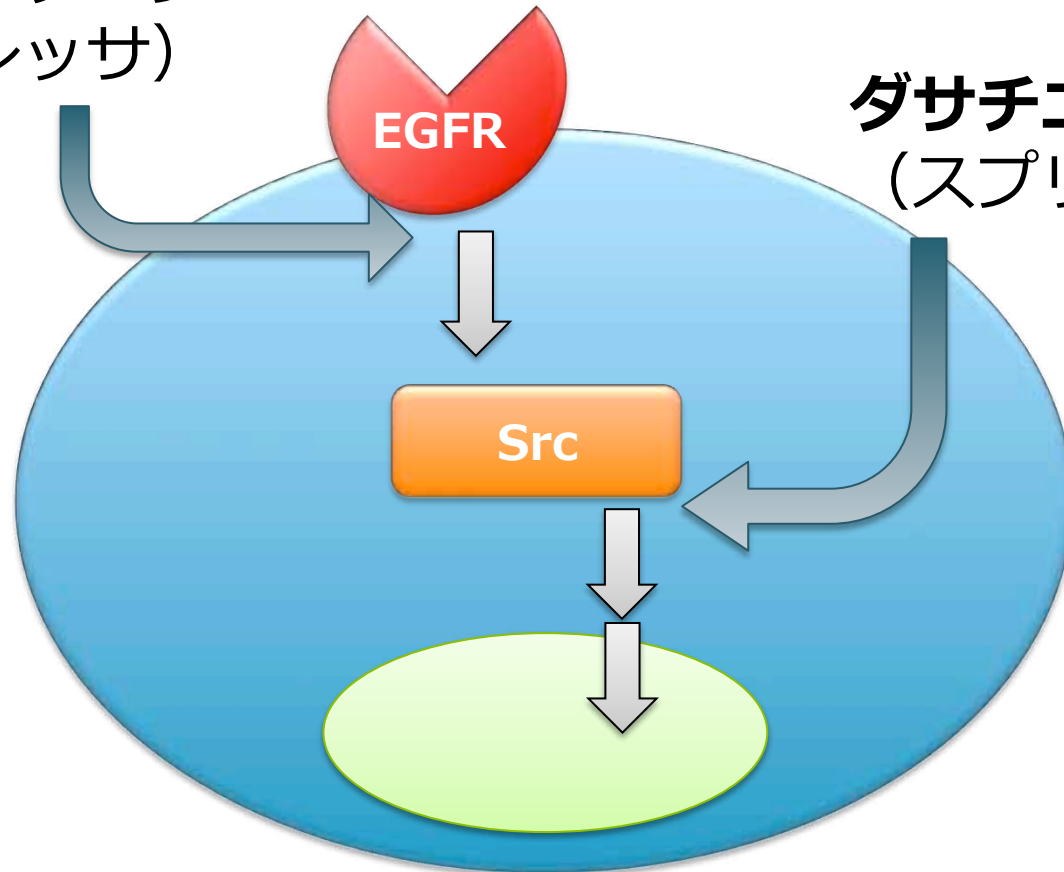
低分子薬



低分子薬の例

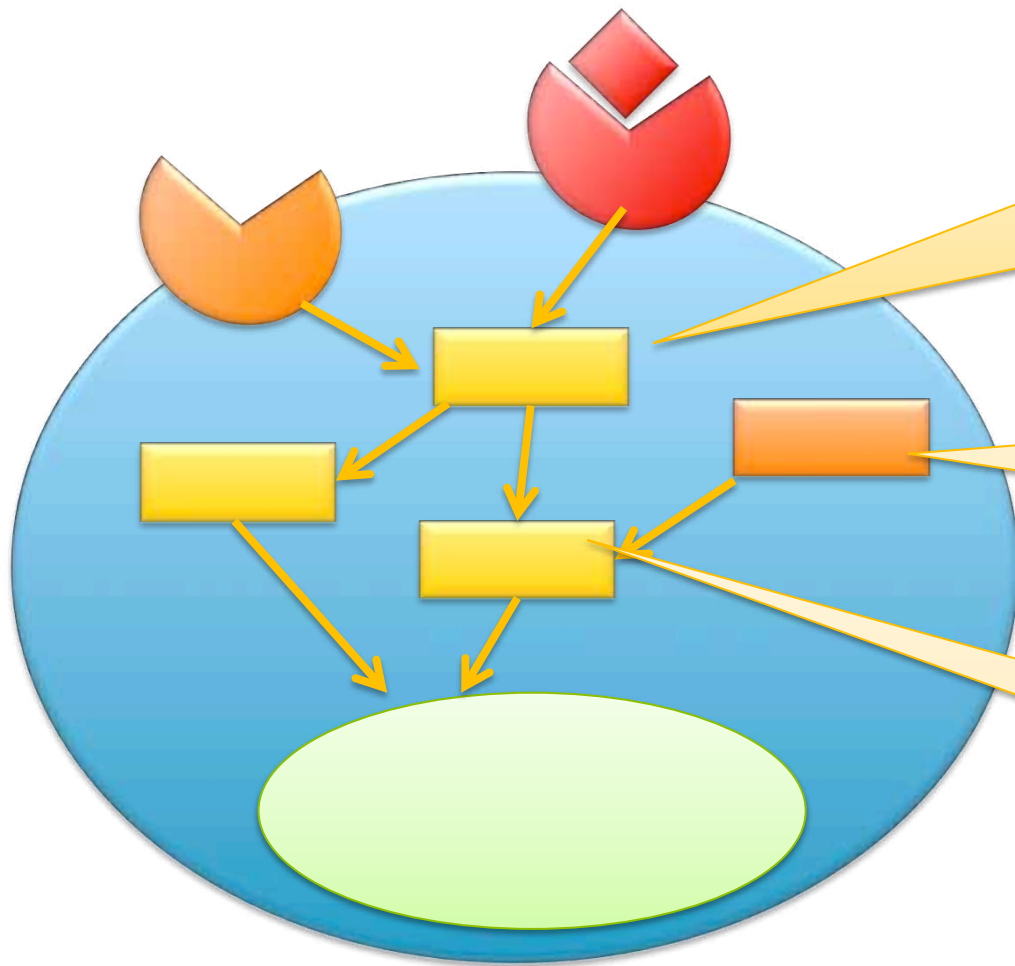
ゲフィチニブ
(イレッサ)

ダサチニブ
(スプリセル)



細胞内のシグナル伝達分子を邪魔し、増殖シグナルを遮断

分子標的研究の課題

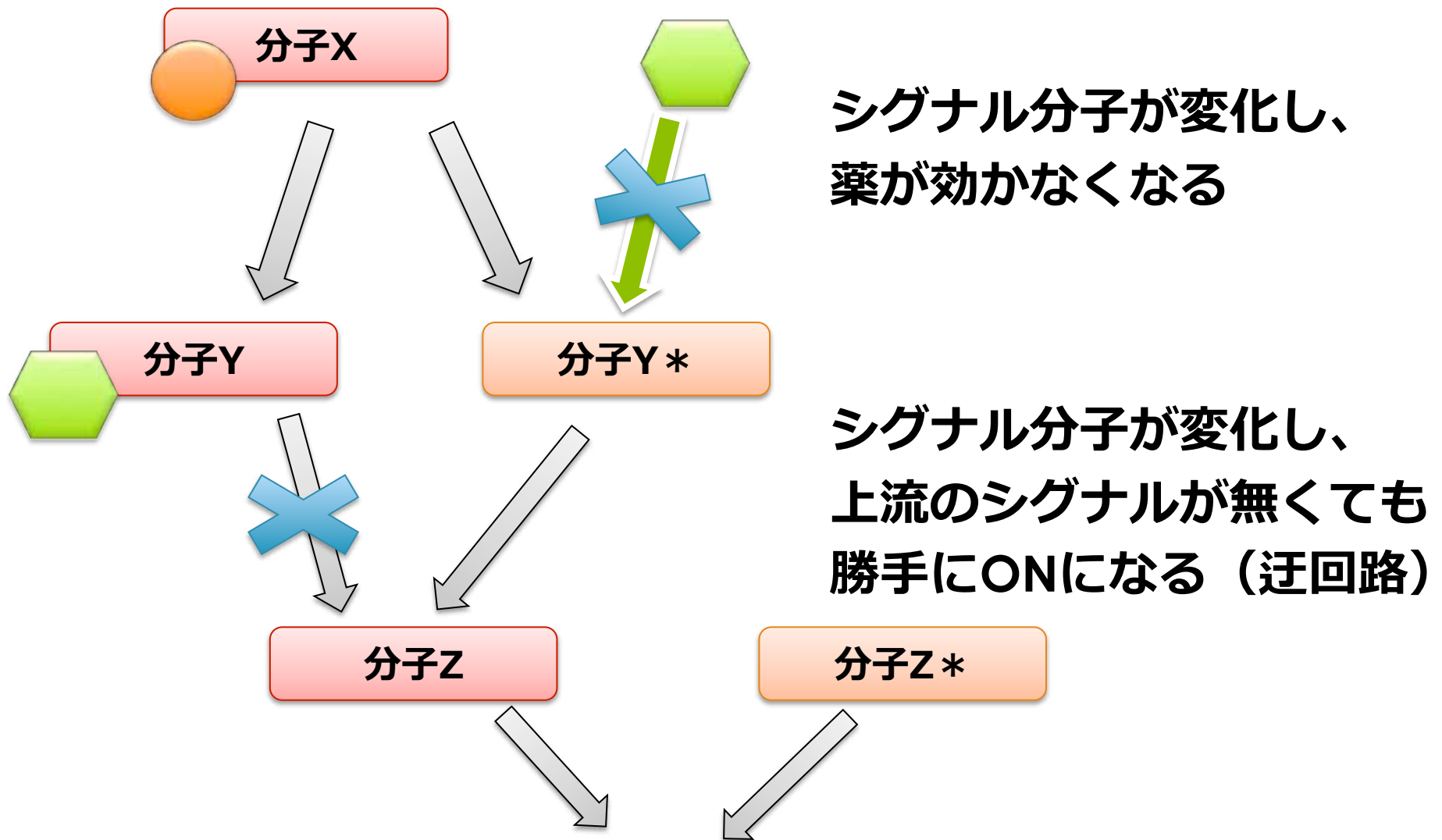


シグナル伝達ネットワークから**新しい標的**を探す！

シグナルのおかしい所を見つけて**効く薬**を選ぶ！

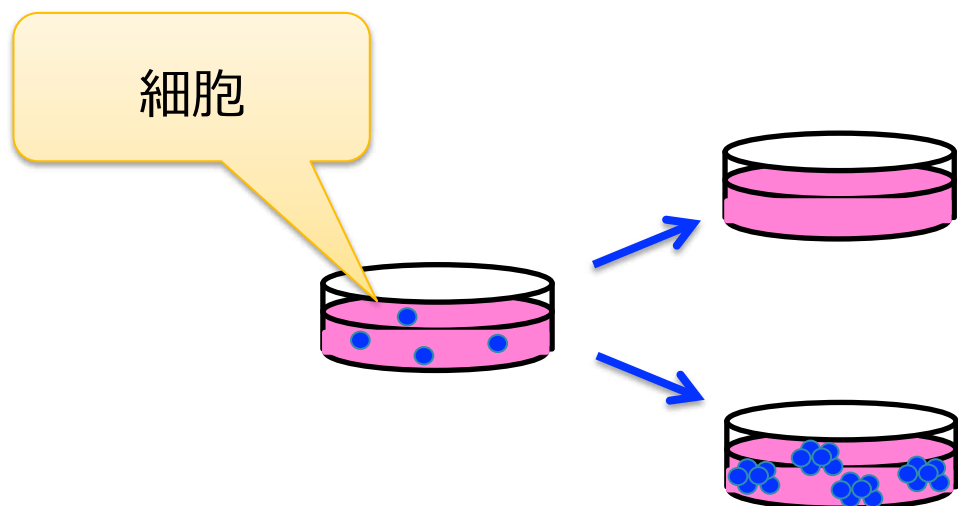
薬が効かなくなった原因を見つけて別の薬を選ぶ！

なぜ薬は効かなくなる？

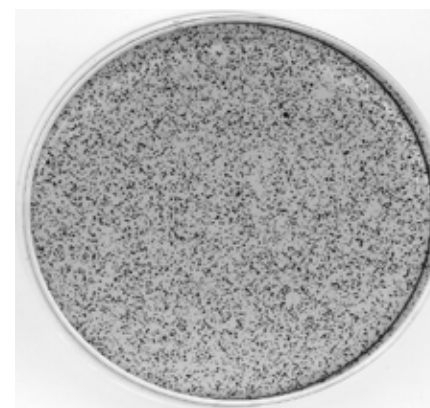


実験：細胞のがん化を調べる

軟寒天培地による増殖実験



がん化
していない

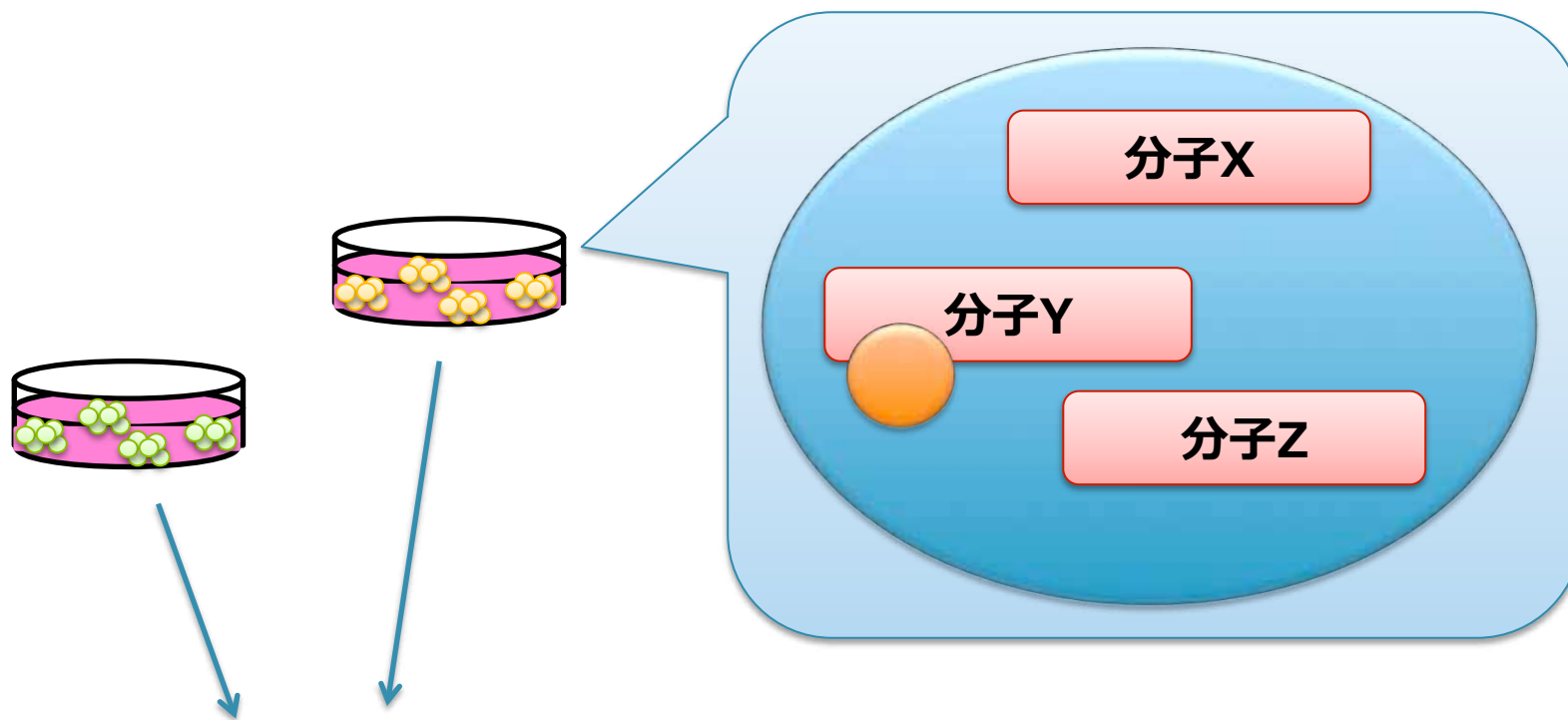


がん化
している

正常細胞は、周りに他の細胞やコラーゲンなどの支えがないと生きられないので、バラバラにすると育たない。

がん細胞は一個から増殖して塊になる。

実験：シグナル分子を調べる



X

細胞の中身を取り出し、分子を分けてそれぞれにシグナルを運んでいる印が付いているか（リン酸化）調べる

Y

Z

がん化した細胞で変化している分子が重要

がん遺伝子Srcとは



Srcの量



Srcの活性化

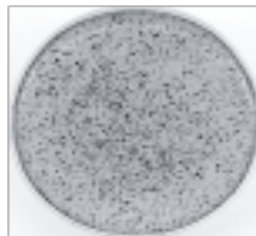


大腸・乳・肺・前立腺・膀胱・膵臓がんの約50%で
Srcシグナルが活性化している

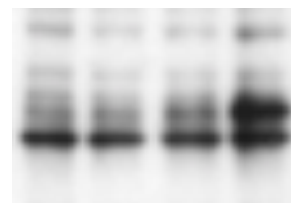
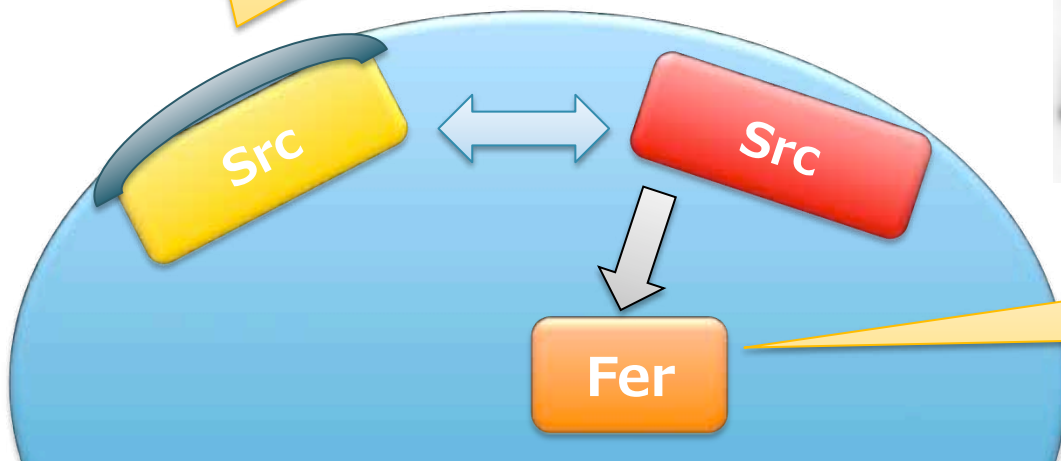
**Srcシグナルに関するシグナル分子は
新しい分子標的になる可能性**

Srcシグナルの新しい標的探し

Srcの働きを抑える仕組みを壊すと



細胞はがん化した。
その時、変化したシグナル分子を調べると



シグナル分子Ferが活性化していた。



がん細胞でFerの働きを抑えると、腫瘍が形成されなくなった

取り出した腫瘍



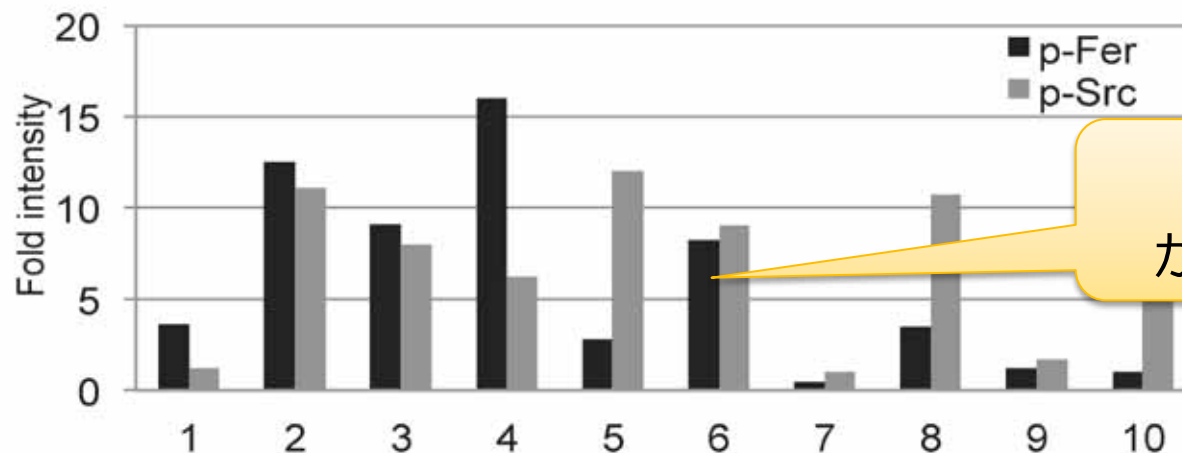
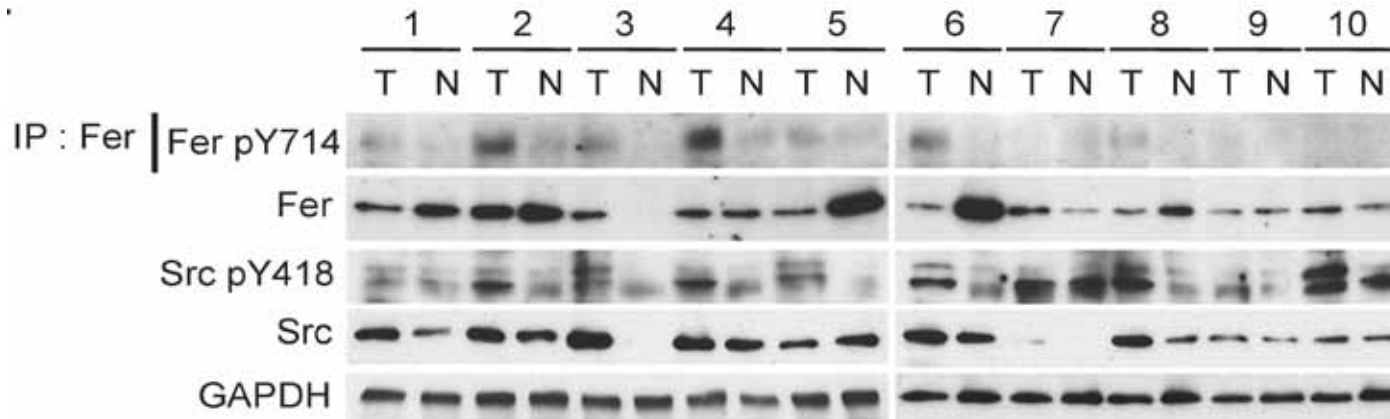
Ferそのまま
Fer抑えた時

Ferはがん組織で活発になっている

大腸がん患者さんの組織検体

T: がん組織

N: 周りの非がん組織

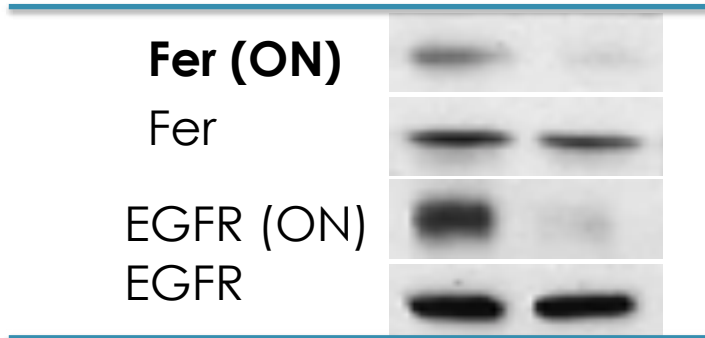


新しい標的Ferが
がんの組織で活性化

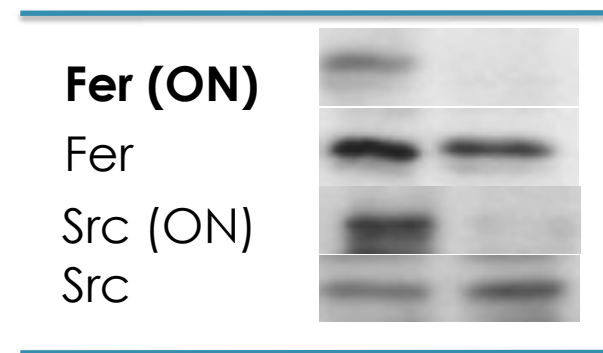
Oneyama et al., Oncogene, 2016より

Ferはこれまでの標的よりいい？

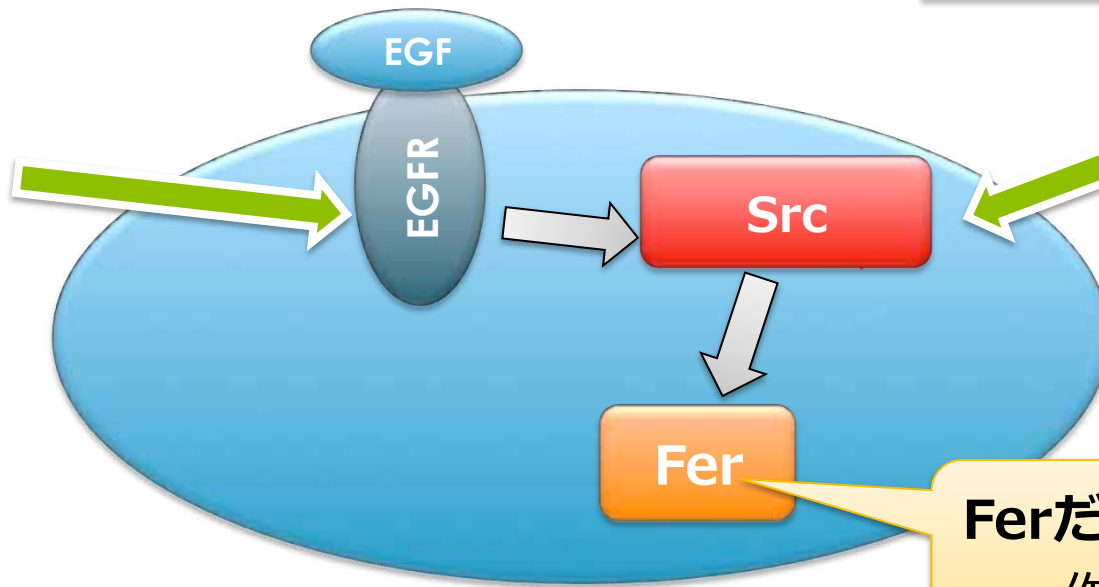
ゲフィチニブ
なし あり



ダサチニブ
なし あり



ゲフィチニブ
(イレッサ)
EGFRに作用



ダサチニブ
(スプリセル)
Srcに作用

Ferだけを抑えられれば副作用が減るかも！

分子標的研究とは

- がん特有の異常な分子を探す
- その分子ががんの増殖や転移に重要か調べる
- 薬の標的として適切かを確認する