

分子標的治療

名古屋掖済会病院

病理診断科

部長 氏平伸子

近年、がんの薬物治療に“分子標的治療薬”を用いることが増えています。

この治療薬は、1990年頃から使用されるようになりました。乳がんで使用されるハーセプチンや肺がんで使用されるイレッサなど、新聞や雑誌で報道されたので、ご存知の方も多いと思います。

こういった“分子標的治療薬”の使用にあたっては、病理学的検査（肺がんや乳がん、大腸がんの一部をとってその組織を調べること）をして、治療効果の有無を確認することが必要とされている点で、病理診断科ともかかわりが深い治療法です。

では“分子標的治療”“分子標的治療薬”とはどのようなもので、従来の薬物によるがんの治療に用いられていた方法（化学療法）と比べて、どのような違いがあるのでしょうか。

1. “分子標的治療（薬）”とは？

従来の化学療法薬は、細胞を殺す作用によってがん細胞を殺すことで治療していました。これらの薬は、がん細胞にも正常細胞にも同じように働きます。

一方、分子標的治療薬は、がん細胞自身が持っている、増殖や転移、血管の新生などに関与している分子の働きを阻害することで、がん細胞の増殖や転移を抑えて治療効果を発揮するというものですので、そういった特徴を持たない正常細胞には障害を与えないという特色があり、この点が従来の化学療法薬と大きく異なります。

2. 現在、日本で承認されている“分子標的治療薬”

分子標的治療薬は大きく2種類に分けられ、低分子化合物である低分子薬と、抗体を用いた抗体薬があります。表で「主な標的分子」というのは、前述のがん細胞の特徴を決定

するものであり、分子標的治療薬の「標的」とする分子です。

表：日本で承認されている分子標的治療薬

薬剤名 (商品の名称)	一般名 (国際的に用いられる名称)	分類	主な標的分子	対象となるがん
イレッサ	ゲフィニチブ	低分子	EGFR	非小細胞肺癌
タルセバ	エルロチニブ	低分子	EGFR	非小細胞肺癌
アービタックス	セツキシマブ	抗体	EGFR	大腸がん
ハーセプチン	トラスツズマブ	抗体	HER2, EGFR	乳がん
タイケルブ	ラバチニブ	低分子	HER2	乳がん
アバスタチン	ベバシズマブ	抗体	VEGF	大腸がん
スーテント	スニチニブ	低分子	PDGFR, KIT, VEGFR	腎細胞がん、消化管間質腫瘍
ネクサバル	ソラフェニブ	低分子	Raf, PDGFR, KIT, VEGFR	腎細胞がん、肝細胞がん
グリベック	イマチニブ	低分子	Bcr-Abl, PDGFR, KIT	慢性骨髄性白血病、 消化管間質腫瘍 フィラデルフィア染色体陽性 急性リンパ性白血病
ネクサバル	ソラフェニブ	低分子	Raf, VEGFR-2, FLT3	腎細胞がん
マイロターゲット	ゲムツズマブオゾガマイシン	抗体	CD33	急性骨髄性白血病
リツキサン	リツキシマブ	抗体	CD20	B細胞リンパ腫
ゼヴァリン	イブリツモマブ	抗体	CD20	B細胞リンパ腫
ボルケイド	ボルテゾミブ	低分子	プロテアソーム	多発性骨髄腫
タシグナ	ニロチニブ	低分子	Bcr-Abl, KIT, PDGFR	慢性骨髄性白血病
スプリセル	ダサチニブ	低分子	Bcr-Abl, KIT, PDGFR	慢性骨髄性白血病 フィラデルフィア染色体陽性 急性リンパ性白血病

日本で最も早く承認された分子標的治療薬は、2001年に承認されたリツキサン、ハーセプチン、グリベックで、それぞれ悪性リンパ腫、乳がん、白血病などの治療に使われる薬剤です。続いて02年に肺の非小細胞がんの治療に用いられるイレッサが承認され、その後さらに多くの分子標的治療薬が承認されてきています。

3. “分子標的治療薬” の効果

分子標的治療薬がどのようにがんの治療に効果をあげることができるのか、代表的な分子標的治療薬のひとつであるイレッサを例に、そのプロセスを示してみます。

イレッサは一般名をゲフィニチブといますが、上皮成長因子受容体（EGFR：epidermal growth factor receptor）を分子標的とした、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI：tyrosine kinase inhibitor）です。

EGFR は細胞膜を貫通して存在する糖たんぱくで、ある状況下で受容体が活性化されると、次々とその下流のシグナル伝達系が活性化され、その結果がん細胞の増殖や浸潤、転移、血管新生、アポトーシスの抑制などが起こります。EGFR-TKI はEGFR の活性化の過程を阻害することによって、がん細胞の増殖や浸潤などを引き起こすシグナル伝達を阻害し治療効果を示します。

4. どんなときに“分子標的治療薬”によるがん治療が行われるか

前述のように分子標的治療薬は、がん細胞の分子が持っている、ある特徴を標的として攻撃するという性質を持っています。がんは肺がんや乳がん、大腸がんなどいろいろな臓器にでき、それぞれやや異なった性格を持っていますが、さらに同じ臓器、たとえば肺がんの中にも、腺がんや扁平上皮がんなど、いくつかの種類のがんが含まれています。これを組織型といいます。

このように、がんにはたくさんの種類があり、それぞれ異なる個性、弱点を持っています。分子標的治療薬は、こういったがん細胞の個性（標的分子）を攻撃する薬剤ですので、がん細胞がその個性を持っているかどうかによって効果が得られやすいか否かが分かります。

この点について再び、イレッサを例に示してみます。

イレッサが使われ始めたころ、効果の出方に差があることが分かってきました。東洋人、女性、腺がん、非喫煙者において奏功する率が高く、その後、この奏功率の高いグループではがん細胞にEGFR 遺伝子の変異があることが発見されました。

そこで、まずがん細胞にEGFR 遺伝子の変異があるかどうかを調べて、イレッサの投与で効果の得られやすいがん細胞かどうかを確認してから使用するようになりました。現在は、

治療開始前にまず生検や手術で採取したがんの組織を使って、遺伝子変異の有無の検査を行っています。

こういった治療前の検査は乳がんや大腸がん、悪性リンパ腫などでも、病理診断のために採取された組織検体を用いて行われています。

5. “分子標的治療薬” の副作用

従来の化学療法薬は、がん細胞だけでなく正常細胞も攻撃するために、副作用が起こります。例えば、血液を造る場所である骨髄の働きを抑制するために白血球、血小板などの血液成分が減少する、毛が抜ける、粘膜が傷害されて口内炎になる、下痢をおこす、といった症状が、一般的に出現しやすい副作用です。

一方、分子標的治療薬はがん細胞が持っている特定の分子を標的にするので、従来の化学療法薬のように、正常細胞を攻撃することはありません。

しかし、従来の化学療法薬がほぼ共通した副作用を示したのと異なり、分子標的治療薬の副作用は薬によってさまざまで、また頻度は低いのですが、心不全や血栓症、高血圧、消化管穿孔^{せんこう}などの重篤な副作用が起こることがあります。

イレッサでも、死に至るような間質性肺炎を発症して問題となったこともありました。

6. “分子標的治療薬” による治療の今後

今後さらに分子標的治療薬によるがんの治療が増えていくと思われます。よりよい治療効果を得るためには、効果を期待できる種類のがん細胞であるか否かをできるだけ正確に判定すること（そのためには、良好な検体を用意すること）が重要です。また思わぬ重篤な副作用の出る場合があることを認識し、注意を払う必要があります。

また、分子標的治療薬に耐性が生じるといった問題も出てきており、今後の課題の一つです。

参考資料

「分子標的薬」 がんサポート情報センター記事、監修・佐々木康綱、石岡千加史

「分子標的治療と遺伝子診断」 山下直己、Medical Technology、2010

「^{がん}癌分子標的治療薬の開発の歴史」 大泉 基之、小池 和彦、The Liver Cancer Journal、2009

名古屋掖済会病院

〒454-8502

名古屋市中川区松年町 4-66

TEL:052 (652) 7711

FAX:052 (652) 7783

URL:<http://nagoya-ekisaikaihosp.jp/>