

[ 第八回千葉医学会奨励賞 ]

## 抗がん剤創製研究の歴史とプロセス

### －探索から開発まで－

大野吉史

#### 要 旨

抗がん剤の誕生は、20世紀半ばのナイトロジェンマスタードに遡る。これ以降、種々の抗がん剤が開発され、20世紀末には分子標的治療薬の誕生に至った。現在の抗がん剤開発においては、化合物ライブラリーを活用した大規模スクリーニングがしばしば行われている。本稿では、こうした抗がん剤開発の歴史と開発プロセスを概説する。

**Key words:** 化合物ライブラリー, 抗がん剤, スクリーニング

**略語一覧:** ハイスループットスクリーニング (HTS)

#### I. 緒 言

がんは1980年代より、脳血管疾患に代わって日本人の死因第1位となり続けている疾患である。米国では2015年時点でこそ、がんは心疾患に次いで死因第2位であるが、数年のうちのがんが第1位となることが予測されている[1]。

がんの治療としては、外科的切除・放射線治療・化学療法が3大選択肢として存在する。このうち化学療法は、「抗がん剤」を投与することによる治療法である。抗がん剤はそれ単独で治療に用いられることはもちろん、外科手術前後に用いられったり、放射線治療と併用されたりするなど、さまざまなシチュエーションにおいて使用されている。特に外科手術が困難な症例や放射線が届きにくい部位にがんが生じた症例では、治療は抗がん剤に頼らざるを得ないことも多い。しかし、抗がん剤には、人による感受性の違いや、抗がん剤に対する耐性の問題などがあるため、新規抗がん

剤の開発は常に求められている[2,3]。

本稿では、抗がん剤開発の歴史および化合物ライブラリーを活用した最新の抗がん剤開発の具体的手法や実例を概説した上で、筆者らが千葉大学化合物ライブラリーを用いて現在取り組んでいる抗がん剤探索研究の成果の一部を紹介する。

#### II. 抗がん剤開発の歴史

抗がん剤の歴史はまだ浅く、最初の抗がん剤は20世紀半ばに遡る。当時の世界大戦において、マスタードガスと呼ばれる含硫化合物が生物兵器として用いられていたが、これを元に合成されたナイトロジェンマスタードに、DNAをアルキル化する作用が発見された。これが契機となって、ナイトロジェンマスタードはリンパ腫や白血病といった血液がんに対する抗がん剤として使用されるようになった。その後、ナイトロジェンマスタードの骨格を元にした新規抗がん剤開発が進め

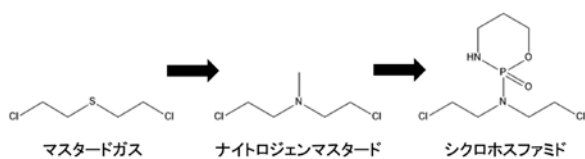


図1 マスタードガス、ナイトロジェンマスタードおよびシクロホスファミドの構造式

られ、シクロホスファミドが誕生した(図1)。シクロホスファミドは、血液がんを始めとするさまざまな種類のがんに対して有効な抗がん剤として、現在でもがん治療の現場でしばしば用いられている[4]。

抗がん剤は、ナイトロジェンマスタードやシクロホスファミドのようなアルキル化剤以外にも、5-FUのような代謝拮抗剤、ビンブラスチンやパクリタキセルのような微小管重合・脱重合阻害剤など、さまざまな種類のものがこれまで開発されてきた[5,6]。しかし、抗がん剤はがん細胞のみならず、正常細胞にもダメージを与えるため、副作用の問題が常に付き纏ってきた。そこで、がん細胞に対して選択的に傷害性を示す抗がん剤の開発が進められ、20世紀末には分子レベルでがん治療の標的を定めた「分子標的治療薬」が誕生した。著名なところでは、BCR-ABLチロシンキナーゼを阻害するイマチニブは慢性骨髄性白血病の治療薬として、EGFRチロシンキナーゼを阻害するゲフィチニブは非小細胞肺癌の治療薬として開発された[7,8]。現在では、これらの第2世代以降の化合物が治療薬として用いられている。

21世紀以降の抗がん剤開発では、特に製薬企業において、自社で有する大規模な化合物ライブラリーを用いた網羅的スクリーニング(これをHTSと呼ぶ)が行われることが世界的に主流となってきた[9]。このプロセスの詳細については、具体例を交えながら後述する。

### Ⅲ. 現在の新規抗がん剤開発プロセス

化合物ライブラリーを用いた抗がん剤開発は、多少の差はあれども、概ね図2のプロセスを経る。①から②にかけてのプロセスは文字通りであるが、創薬ターゲット分子を設定せず、いきなり②を開始するケースもある。この場合、がん細胞特

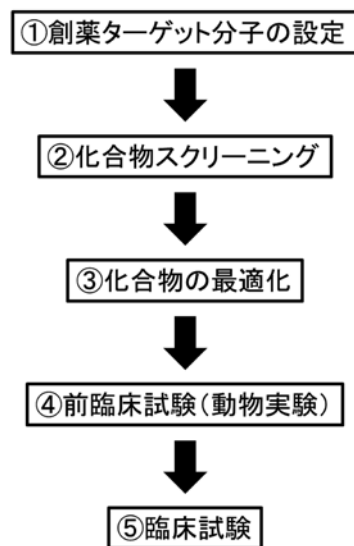


図2 化合物ライブラリーを用いた抗がん剤開発の一般的な流れ

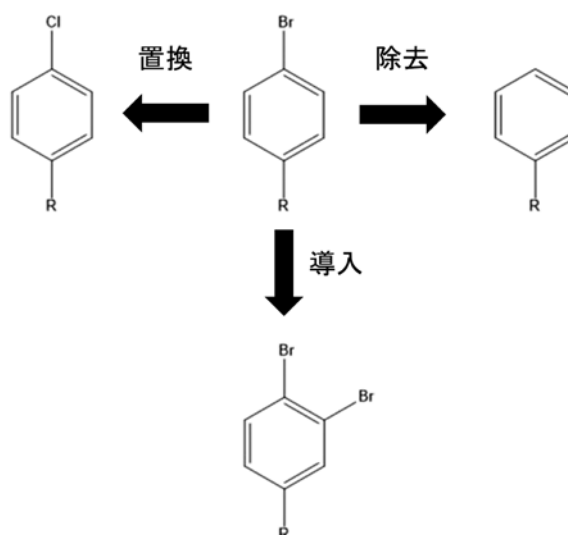


図3 創薬における化合物改変の例

異的に細胞傷害性を示す化合物をライブラリーから同定した後に、その作用の検討を行う。すなわち、実質的に②の後に①を行っていることとなる。

①から②(もしくはその逆)のプロセスによって同定された化合物を、ヒット化合物と呼ぶ。③のプロセスでは、ヒット化合物の改変を行う。具体的には、化合物の活性や選択性を高めるために、当該化合物が有する官能基を置換・除去したり、当該化合物に対して新たな官能基を導入したりする過程である(図3)。これに際しては、化合物とターゲット分子との結合シミュレーション、すなわち*in silico*解析がしばしば行われる。これら

のことから分かるように、③のプロセスでは、医学・生命科学研究者がバイオインフォマティクスの専門家や有機合成化学の専門家と緊密に協力することが要求される。こうして改良されて得られた化合物を、リード化合物と呼ぶ。リード化合物が得られてようやく、④以降のプロセスに入ることができ、その中でも選ばれたごく一部のみが「薬」として誕生するのである。

それでは、化合物ライブラリーを活用して抗がん剤開発に取り組み、実際に薬剤として承認された例にはどのようなものがあるのだろうか。中外製薬が開発した抗がん剤である、アレクチニブを取り上げる。この例では、EML4-ALK 遺伝子が陽性の非小細胞肺癌の治療薬創製が目指されており、よって、創薬ターゲット分子はALK融合タンパクと設定された。これに続いて、100万種類以上もの化合物を含む中外製薬のライブラリーを用いたHTSを経て、ヒット化合物が同定された。この化合物を元に、600種類程度の当該化合物誘導体が合成された。この中から、ヒット化合物よりもALK阻害活性やキナーゼ選択性の高いものがリード化合物として選ばれ、さらなる改変を加えられた上で動物実験や臨床試験をクリアし、晴れてアレクチニブ（アレセンサ<sup>®</sup>）として承認を受けるに至っている[10]。

#### IV. 本邦のアカデミア化合物ライブラリー整備状況と千葉大学化合物ライブラリーを用いた新規抗がん剤の探索

2010年に近づく頃には、本邦では製薬企業のみならず、アカデミアでも化合物ライブラリーが整備されるようになってきた。著名なものとしては、本邦の大学で初めて化合物ライブラリーの整備を行った東京大学創薬機構のそれが第一に挙げられる。規定の費用を支払えば国内の研究者であれば誰でも利用できる点や、アカデミアでは国内最大級となる約20万種類の化合物が登録されている点が特徴である[11]。これ以外では、約4万種類の化合物が登録されている理化学研究所の化合物バンクや、生薬由来の化合物を集めた富山大学和漢医薬学総合研究所の和漢薬ライブラリーもよく知られるところである。

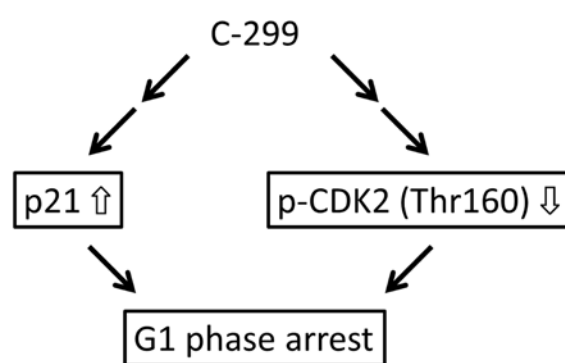


図4 C-299の予想されるがん細胞傷害機序

千葉大学の化合物ライブラリーは、理学研究科の荒井孝義教授らによって整備されている。登録されている化合物は約1,000種類と他に比べて小規模なものではあるが、千葉大学で初めて合成された化合物や未発表のオリジナル化合物を含んでいる点が大きな特徴である。筆者らの研究室では、千葉大学化合物ライブラリーを活用した創薬研究に着手しており、すでに、ヒトRSウイルス感染症の治療薬候補となり得る化合物を同定し、国際・国内特許出願に至っている。抗がん剤探索にも積極的に取り組んでおり、中でもベンゾイミダゾール誘導体であるC-299は、細胞傷害性を肝芽腫由来細胞株やHeLa細胞亜株に対して発揮する一方で正常細胞に対しては発揮しないことから、我々はこれをヒット化合物として取り扱っている。現在、C-299の作用機序解明に取り組んでおり、C-299ががん細胞の細胞周期をG1期で停止させること、その背景にはp21タンパクの発現亢進やCDK2の160番目のスレオニンにおけるリン酸化減弱があることが明らかとなっている（図4）。

#### V. 結 語

本稿では、現在に至るまでの抗がん剤開発について概説した。特に近年の抗がん剤開発のプロセスについては、アレクチニブを例として取り上げながら詳細な解説を加えた。今後、アカデミアにおける化合物ライブラリーの整備が世界的に広がっていくものと予想され、アカデミア発の新薬創製が期待される。私もこの潮流の中で、「千葉大学発」の創薬に携わることができればと願っている。

## 謝 辞

日々の研究活動はもちろん、本稿作成に際してもご指導いただいた白澤浩教授に深謝いたします。

## SUMMARY

The era of anti-cancer agents began in the mid-20th century with the use of nitrogen mustards. Since then, a variety of anti-cancer agents have been developed, and molecularly targeted drugs appeared in the end of the 20th century. In the current development of anti-cancer agents, high throughput screenings are often done utilizing compound libraries. The histories and processes of developments of anti-cancer agents are discussed.

## 文 献

- 1) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29.
  - 2) Ramos P, Bentires-Alj M. Mechanism-based cancer therapy: resistance to therapy, therapy for resistance. *Oncogene* 2015; 34: 3617-26.
  - 3) Holohan C, Van Schaeybroeck S, Longley DB, Johnston PG. Cancer drug resistance: an evolving paradigm. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 714-26.
  - 4) Giraud B, Hebert G, Deroussent A, Veal GJ, Vassal G, Paci A. Oxazaphosphorines: new therapeutic strategies for an old class of drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6: 919-38.
  - 5) Parker WB. Enzymology of purine and pyrimidine antimetabolites used in the treatment of cancer. *Chem Rev* 2009; 109: 2880-93.
  - 6) Kavallaris M. Microtubules and resistance to tubulin-binding agents. *Nat Rev Cancer* 2010; 10: 194-204.
  - 7) Druker BJ. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood* 2008; 112: 4808-17.
  - 8) Fry DW, Kraker AJ, McMichael A, Ambroso LA, Nelson JM, Leopold WR, Connors RW, Bridges AJ. A specific inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Science* 1994; 265: 1093-5.
  - 9) Macarron R, Banks MN, Bojanic D, Burns DJ, Cirovic DA, Garyantes T, Green DV, Hertzberg RP, Janzen WP, Paslay JW, Schopfer U, Sittampalam GS. Impact of high-throughput screening in biomedical research. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 188-95.
  - 10) Wang WC, Shiao HY, Lee CC, Fung KS, Hsieh HP. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors: a review of design and discovery. *Med Chem Comm* 2014; 5: 1266-79.
  - 11) 小島宏建, 岡部隆義, 長野哲雄. 創薬オープンイノベーションセンター—創薬シーズの創製に向けた研究支援ネットワーク—. *日薬理誌* 2013; 141: 327-32.
-