

[雑報]

抗がん薬の進歩 - 『病の皇帝「がん」に挑む』を読んで* -

山 本 衣里奈

(2016年12月14日受付)

要 旨

がんと思われる症例の記載は紀元前27世紀まで遡れるが、ある程度がん細胞特異的な治療薬が開発されるには1900年代初頭のPaul Ehrlichによる化学療法概念の提唱、そしてさらに数十年後のnitrogen mustardの臨床応用を待つ必要があった。その後、偶然、科学者の推測、スクリーニングにより多くの抗がん薬が臨床応用されていく。しかしがん遺伝子の発見を含むがんの分子生物学の飛躍的發展に伴う分子標的治療薬の登場は、新薬開発だけでなく、がん治療そのものに画期的なパラダイムシフトを起こした。今後もがん細胞の増殖メカニズム、代謝特性、転移、血管新生、免疫などに関わる様々な分子が標的となり、がん医療が進歩していくと期待される。

Key words: 抗がん薬, がん, 歴史, 医学史

I. はじめに

近年の医学において抗がん薬は飛躍的に進歩し、がんを取り巻く医療は大きく変化した。これとともに様々な概念が構築され、複雑性を増してきている。これからのがん医療を理解し、より発展させていくためには、まず現在の抗がん薬の進歩に至った歴史的展開を明らかにし、医学史における「現在の状況」を認識することが第一であると考えられる。抗がん薬の研究を一つの「科学史」と捉え、抗がん薬の進歩の歴史を踏まえて考察する。Siddhartha Mukherjeeによる“The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer [『病の皇帝「がん」に挑む』(田中文訳)]”を参考とした。

II. がんの治療薬

がんを表す「cancer」という言葉は、ギリシャ語で蟹を意味する「karkinos」に由来する。紀元前400年ごろ、疾患の説明にこの表現を用いた古代ギリシャの医師Hippocratesは、腫瘍とその周囲の拡張した血管の様子から蟹を連想したのであろう。がんについての記述は、紀元前17世紀ごろに書かれたエドウィン・スミス・パピルスの中にもすでに存在する。このパピルス写本は、紀元前2625年前後に活躍したエジプト人医師Imhotepの教えを集めた書と考えられている。48の症例について記されたこの書物の中で、がんは45番目の症例「乳房の隆起するしこり」と説明され、治療法はないとされた。

古代から、がんの治療薬には、自然界に存在するあらゆる物質が試されてきた。植物はもちろん、動物の牙や内臓などのあらゆる部位、鉱物が

千葉大学医学部 4年

Erina Yamamoto. A history of cancer therapy: inspired by “The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer”. Undergraduate student School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

Phone: 043-226-2806. Fax: 043-226-2815. E-mail: takiguchi@faculty.chiba-u.jp

Received December 14, 2016.

* 本論文は滝口裕一教授（千葉大学大学院医学研究院先端化学療法学）の指導のもとに投稿された。

用いられたこともあった。現在も白血病の治療に用いられる砒素剤は、1800年代にもがんの治療薬として使用されていた。しかし、がん細胞にのみ毒性を示す抗がん薬の探索が始まったのは、1900年代のはじめ、ドイツの化学者Paul Ehrlichによって「化学療法」の概念が生み出されてからのことである。

19世紀末、ドイツでは染料の製造のために合成化学が急速に発展し、多くの化学染料が新しく合成された。Ehrlichは、そのような化学染料のひとつ、アニリン誘導体を動物細胞の染色に用いることを考えた。実験を行うと、動物細胞は全体が均一に染まるのではなく、細胞内の一部分のみが染めだされることが分かった。彼はこの染料に関する研究や、毒素と抗毒素（抗体）の研究から、化学物質の中には特定の物質に対して特異的親和性を有し、結合するものが存在すると推測した。そして、疾患の原因となる微生物や悪性の細胞に対して特異的に結合し毒性を示す化学物質を探し出せば、その化学物質は疾患の治療薬となりうると考えた。これが、化学療法の概念の誕生である。治療薬となる化学物質は特異的親和性を有するため、正常細胞には結合せず毒性を示さない。Ehrlichは、特定の細菌や細胞にのみ作用する化学物質を「魔法の弾丸（magic bullet）」と呼んだ。これらの考えをもとに彼は、抗梅毒薬salvarsanなどの化学療法薬の開発に成功した。また、がんに対する化学療法薬となる化学物質、がん細胞にのみ毒性を示す魔法の弾丸の探索を行ったが、実際にそのような薬が発見されるのは数十年後のことであった。

Ⅲ. 抗がん薬の発見

最初に発見された抗がん薬はnitrogen mustardである。この化合物は、マスタードガス（sulfur mustard）の硫黄原子（S）を窒素原子（N）に置換したもので、化学兵器に用いる毒ガスとして研究されていた。マスタードガスは第一次世界大戦中に用いられ、多くの犠牲者を出した。当時はこの毒ガスが引き起こす急性の症状、皮膚や眼、気道の粘膜に生じる火傷や水疱、びらんが注目され、白血球減少および骨髓無形成を引き

起こす遅効性の毒性は、アメリカ人病理学者のKrumbhaar夫妻によって1919年に報告されていたものの、大きく注目されることはなかった。

第二次世界大戦下、化学兵器の研究が加速されたアメリカで、Yale大学の2人の薬学者Alfred GilmanとLouis Goodmanは、科学研究開発局（OSRD）からマスタード系化合物の研究を依頼された。彼らは、それらの化合物がリンパ組織に対して非常に強い毒性を示すことから、マウスの可移植性リンパ腫に対して効果を及ぼすのではないかと考えた。マスタードガスは水に溶解すると速やかに加水分解されるが、nitrogen mustardの塩酸塩は水に溶解しても比較的安定な化合物である。Nitrogen mustardの溶液を静脈注射すると、皮膚などへの障害を起こさずにリンパ組織への効果が得られることが分かった。さらに、その溶液をリンパ腫マウスに投与したところ、腫瘍の完璧な退縮がみられた。毒ガスであったnitrogen mustardにがんの治療薬としての価値を見出した彼らは、1942年8月、外科医Gustaf Lindskogを説得して末期の悪性リンパ腫患者にこの化合物を投与した。結果は、劇的な寛解であった。これらの研究結果は軍事機密とされ、公表されたのは終戦後の1946年のことであった。

その後、nitrogen mustardをもとにcyclophosphamideやmelphalanなど多くの抗がん薬が開発された。これらの薬剤は、アルキル化活性部位によってDNAをアルキル化し、あるいは架橋構造を形成することで、核酸合成を阻害し抗がん作用を示すため、アルキル化薬と呼ばれている。アルキル化薬は、現在では白血病やリンパ腫など血液腫瘍を中心に用いられている。

Ⅳ. 葉酸代謝拮抗薬の発見

第二次世界大戦後、初の抗がん薬についての報告が公にされると、抗がん薬の開発はいよいよ本格的に始まった。Nitrogen mustardとは異なる作用機序を有する葉酸代謝拮抗薬は、ボストン小児病院の病理医Sidney Farberによって発見された。Farberは、ビタミンB12と悪性貧血といった栄養素と疾患の関係、栄養素が難治性の疾患を治すことができるという研究に関心を寄せてい

た。そのような栄養素のひとつとして葉酸は当時、ある種の貧血（のちに巨赤芽球性貧血と判明）に効くこと、そして、細胞の増殖に不可欠であることが分かっていた。

1944年、葉酸にグルタミン酸が複数結合した化合物を動物に与えると腫瘍の縮小がみられた、という実験結果が報告された。この報告を知ったFarberは、さまざまな末期がん患者にこれらの化合物を投与し始めた。しかし結果は予想と大きく異なり、腫瘍の縮小がみられるどころか、小児の急性白血病患者では白血病細胞の爆発的な増加が起こった。Farberはこの急速な疾患の増悪を、葉酸による白血病の「加速現象（acceleration phenomenon）」と呼んだ。彼はまた、葉酸欠乏症で貧血や白血球の減少が起こることに注目し、葉酸が血球の産生を促すならば、その拮抗薬が白血病細胞の増殖を抑えるのではないかと考えた。

1947年の春、Lederle社の化学者Yellapragada SubbaRowが合成した葉酸拮抗薬が小児白血病患者に投与された。初の葉酸拮抗薬 pteroylaspartic acidの効果は不十分であった。しかし、この年の11月に新しく合成された葉酸拮抗薬 aminopterinは著効し、寛解にいたった例もあった。葉酸の代謝機構は核酸合成において重要な役割を担っており、この機構を阻害する葉酸代謝拮抗薬は、核酸合成の盛んながん細胞に対する効果が期待される。後年、より優れた効果を持つ葉酸代謝拮抗薬 methotrexateが合成された（図1）。

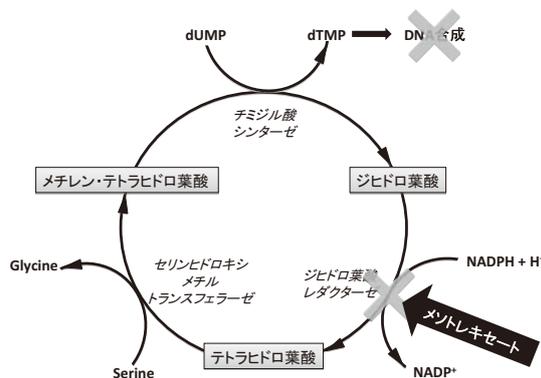


図1 葉酸代謝機構と methotrexate の作用機序

V. 抗がん薬発見にいたる3つの道筋

葉酸拮抗薬の研究から抗がん薬の有効性を確信したFarberは、抗がん薬を発見するのにがんの基礎研究の進歩を待つ必要はないと考えた。抗がん薬の開発に必要なのは、実用的目標を定めた研究であり、大規模な研究を行うための政治的な支援だった。同様の考えを持った著名な活動家Mary LaskerやFarberらが議会へと働きかけ、抗がん薬開発は戦後のアメリカで国家的なプロジェクトとなった。

最初の抗がん薬が発見されてから数十年の間、がんの分子生物学的発症機序はほとんど解明されないままであったが、多くの抗がん薬が誕生した。これらの抗がん薬は「偶然」「科学者の推測」「スクリーニング」のいずれかの道を辿って発見された。

V-1. 偶然

アルキル化薬の nitrogen mustardは、はじめ毒ガスとして研究されていたが、研究が進むなかで抗がん作用が発見された。このように、がんに関する研究とは異なる他の目的の研究のなかで、偶然、抗がん作用を有することが発見された抗がん薬は多い。例えば、白金製剤の cisplatinは、細菌の細胞分裂に電流が与える影響を調べる研究から発見された。電流を流すために培養装置に設置された白金電極の周囲で大腸菌の増殖が抑制され、細胞毒性を持つ化合物 cisplatinが同定されたのである。他にも、抗がん性抗生物質 actinomycin Dや微小管阻害薬 vincristineは、それぞれ抗菌薬、血糖降下薬として研究されるなかで細胞毒性を有することが発見され、抗がん薬としての研究が行われた。

V-2. 科学者の推測

数は少ないが、がんの生物学的特徴に基づく科学者の推測によって、抗がん作用を有することが発見された抗がん薬もある。Farberが発見した葉酸拮抗薬 aminopterinは、葉酸が白血病細胞の増殖に重要な役割を果たすのではないかと推測がもとになり発見された。他にも、プリン拮抗薬 mercaptopurineは、核酸塩基の類似体が細

胞の増殖に必要な代謝反応の拮抗薬として働き、がん細胞の増殖を抑制できるのではないかと推測したBurroughs Wellcome社の研究者George HitchingsとGertrude Elionによって発見された。

V-3. スクリーニング

効率良く抗がん薬を発見するために行われたのは、膨大な種類の化学物質のスクリーニングであった。スクリーニングに用いた可移植性腫瘍の動物モデルは、1910年代はじめに、Roswell Park Memorial研究所のGeorge Clowesによって作製された。それにより、がんの研究において動物モデルを用いた実験系が標準化し、より多くの化学物質を試験すること、すなわち、スクリーニングが可能になった。大規模スクリーニングによる抗がん薬探索は1930年代にも行われていたが、失敗に終わることが多かった。

1955年、米国国立がん研究所（NCI）が国立がん化学療法サービスセンター（CCNSC）を設立し、国家規模の新薬発見プログラムが開始された。年に4万もの化合物がスクリーニングされたこのプログラムによって、1964年に微小管阻害薬taxol（その後、一般名がpaclitaxelに変更された）、1966年にトポイソメラーゼ阻害薬camptothecinが発見された。Camptothecinは毒性が強く、現在は、誘導体のirinotecanやtopotecanが抗がん薬として使用されている。

スクリーニングによる抗がん薬発見の難しさの一因には、臨床効果の予測性の低さがあった。1960年代と70年代にスクリーニングに用いられていたのは、主にマウスのL1210白血病モデルであった。1976年からは、固形がんの有効な薬を探索するため、ヌードマウス移植ヒトがんによるスクリーニングへと移行し、1990年代には60種類のヒトがん細胞株のパネルが用いられた。近年は、がんの分子生物学的特性が解明されるに伴い、がん細胞への毒性そのものではなく、がんの特異的な分子を標的としたスクリーニングへと変化している。

VI. がん遺伝子の発見と分子標的薬の登場

1970年代、ニワトリにがんを誘発するラウス肉腫ウイルスのゲノムから、がん遺伝子srcが発見

された。がん遺伝子は、正常細胞において細胞の増殖を促進する働きを持つが、変異によって常に活性化されることでがんを発生させる。その後、ヒトのがん細胞からがん遺伝子rasが発見され、他にも多くのがん遺伝子や、がん遺伝子とは反対の、細胞増殖を抑制する働きを持つがん抑制遺伝子が発見された。

がんの分子生物学的発症機序が次第に明らかになるなかで、1986年、初めてがん遺伝子を標的とする抗がん薬all-trans retinoic acidが、パリのSaint Louis病院の血液学者Laurent Degosと上海のRui-jin病院の医師Zhen Yi Wangによる国際的な共同研究で発見された。All-trans retinoic acidは、急性前骨髄球性白血病（APL）の治療に用いられる。APLは、前骨髄球の増殖促進および分化抑制という特徴的な病態を示すが、これは15番染色体と17番染色体の間の転座で生じるPML-RAR α キメラ遺伝子によって引き起こされる。1970年代はじめ、APL細胞を分化させる作用を持つ化合物としてビタミンA誘導体のretinoic acidが研究されていた。しかし、その効果は極めて不安定なものであった。DegosとWangは、それまで用いられてきたretinoic acidがシス体とトランス体という2つの異性体の混合したもので、分化誘導作用を有するのはトランス体の方だと考えた。臨床試験の結果、all-trans retinoic acidはAPL細胞の分化促進と、それに続く細胞死を引き起こし、著効した。1990年になってall-trans retinoic acidが、APLに特異的なPML-RAR α 融合タンパク質に結合することが報告された。

それまでの抗がん薬は、がんの増殖に伴う核酸合成や細胞分裂を阻害することによって抗がん作用を示すため「殺細胞性抗がん薬」と呼ばれる。一方、がん細胞に特異的な分子を標的として抗がん薬作用を示す薬は「分子標的薬」と呼ばれている。all-trans retinoic acidが、偶然にも、がん細胞に特異的な分子を標的とした抗がん薬であったことが、その後の分子標的薬の開発への期待を高めた。

VII. 分子標的薬の発見・開発

がん遺伝子の発見に続いて、その遺伝子を標的とした薬が開発された例として、現在は乳が

んなどの治療に用いられている trastuzumab がある。がん遺伝子のひとつである neu は 1982 年にラットの神経芽細胞腫から発見され、1985 年、Genentech 社のドイツ人科学者 Axel Ullrich によってヒト相同遺伝子 HER2 がクローニングされた。HER2 は trastuzumab の標的分子である。カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) の Dennis Slamon は、Ullrich が製作したプローブを用いて、HER2 を発現しているがんを探索した。そして、乳がんには HER2 陽性と HER2 陰性のものがあり、前者はより増殖が速く、悪性度が高いことを発見した。この結果を知った Ullrich は、HER2 陽性のがんの増殖は HER2 に依存しており、抗 HER2 薬によってがんの増殖を抑制することができるのではないかと考えた。それまでに発見されたがん遺伝子と異なり、HER2 がコードするタンパク質は細胞膜上にあったため、抗 HER2 薬として抗体製剤を用いることができた。1988 年に作製されたマウス抗体は、HER2 を過剰発現した乳がん細胞を死滅させ、動物モデルの腫瘍も消失させた。1990 年、完全ヒト化抗体 trastuzumab が完成し、臨床試験でも優れた結果を残した。

分子標的薬には大別してモノクローナル抗体と低分子化合物がある。trastuzumab は前者の例であるが、後者の例に、分子標的薬の評価を高めた象徴的なキナーゼ阻害薬 imatinib がある。1980 年代半ば、スイスの製薬会社 Ciba-Geigy 社は、細胞の生理機能におけるキナーゼの重要性に気づき、キナーゼ阻害薬の開発を行っていた。研究医 Alex Matter と生化学者 Nicholas Lydon は、膨大な数の候補分子をスクリーニングし、キナーゼ阻害活性を有する化合物を発見した。キナーゼ阻害薬の試験対象として選ばれたがんは、慢性骨髄性白血病 (CML) だった。CML 細胞は、9 番染色体と 22 番染色体の間の転座によってできるフィラデルフィア染色体を有し、この染色体がコードするキナーゼ、bcr/abl 融合タンパク質によって細胞の増殖が引き起こされる。1993 年に発見された、bcr/abl 融合タンパク質にきわめて高い特異性を有する化合物 imatinib は、培養皿の CML 細胞を死滅させ、患者から採取した骨髓細胞に加えると正常な血球のみが生き残った。1998 年に開始された臨床試験での imatinib の効果は著しく、副作用

は少なかった。それはまさに、Ehrlich が夢に描いたがんに対する魔法の弾丸であった。

VIII. 現在の抗がん薬の開発

がんの分子生物学的特性の解明が進んだことで、抗がん薬の開発は大きく変化した。現在の抗がん薬開発は、がんの特異的な分子を標的として定めることから始まる。そして、標的に対して活性を有する化合物を、スクリーニングによって探索していく。

近年、がん細胞の生存や増殖に関わる重要な遺伝子変異「driver mutation」が見出され、それらに特異的に効果を示す分子標的薬が次々に開発されている (図 2)。上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異を有する肺がんに対する gefitinib などがある例であり、目覚ましい効果が得られるようになった。こうした薬剤は、がん細胞に特異的な分子を標的としており、正常細胞への影響が少ない事が予想されていたが、薬によっては重篤な副作用が出ることも分かってきた。

分子標的薬の標的は多様化してきている。がん遺伝子自体や増殖に関わる分子だけではなく、が

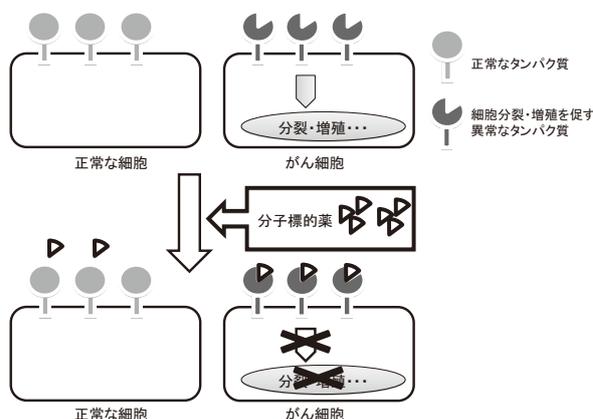


図 2 分子標的薬の作用機序。正常な細胞に存在する細胞・増殖に関わるタンパク質 (受容体など) に、がん細胞では、遺伝子異常などによる変化を生じていることがある。この場合に、異常なタンパク質を介した恒常的なシグナルに依存した状態で、がん細胞の分裂・増殖を促していることがある。分子標的薬は、がん細胞に特異的な異常なタンパク質に結合することによって、そのシグナルを阻害し、がん細胞の分裂と増殖を抑制することになる。

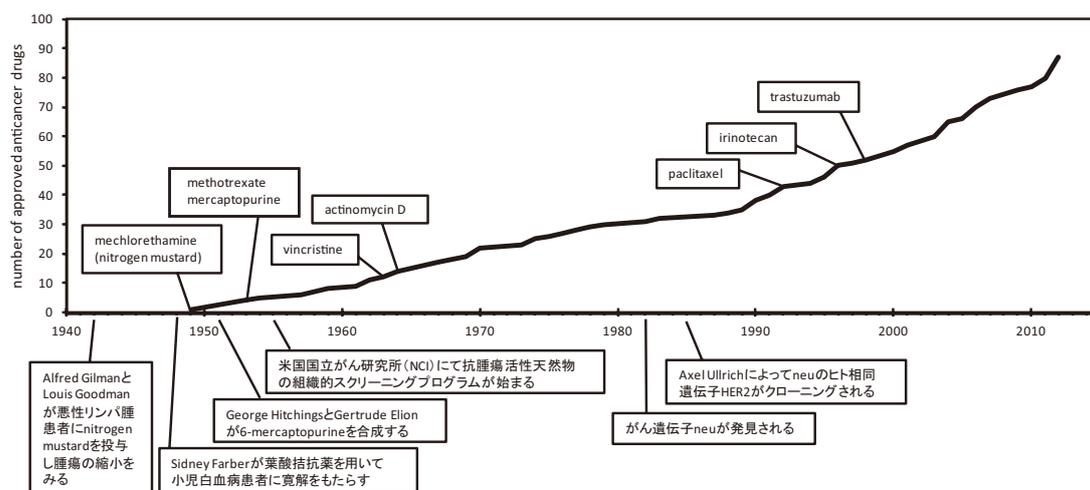


図3 抗がん薬の歴史

<http://dtp.nci.nih.gov/timeline/flash/FDA.htm> (at December 11, 2016), および <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/default>. (at December 11, 2016) より一部改編し引用

ん細胞の血管新生能やタンパク質分解メカニズムに関わる分子などを標的とした抗がん薬も開発された。また最近、新たな治療標的としてがん免疫に関わる免疫チェックポイント機構が注目されている。細胞障害性Tリンパ球の活性化や細胞障害性の抑制に働く分子の抗体薬は、がん細胞の免疫寛容を解除し、免疫反応によるがん細胞への障害性を高めることができると期待されている。

IX. おわりに

がん遺伝子が発見される以前、抗がん薬の発見は偶然に頼るところが大きかった。優れた科学者たちが、がんに対するわずかな知見をもとにして発見に辿りついた薬もあったが、多くの抗がん薬の作用は予想されたものではなかった。この時期に発見された薬の抗がん作用は、がん細胞の増殖が正常細胞に比べて速く盛んであることに由来している。よって、細胞の増殖に伴う核酸合成や細胞分裂を阻害することによって抗がん作用を示すものである。現在も用いられる薬が多く発見されたが、抗がん薬の開発にがんの分子生物学的特性の理解は不必要であるという考えは、現在のがん医療には適さないものとなった。

分子生物学の進歩、がん遺伝子やその他の様々ながん関連遺伝子や免疫機構の発見によって、抗がん薬開発は一変した。がんの特異的な分子を標

的に定めた戦略的な開発が可能となったのである。新たに開発された抗がん薬は、がんの増殖シグナルを阻害することで抗がん作用を示すものが多かったが、近年、標的は多様なものとなりつつある。がん細胞の増殖メカニズムだけではなく、特異的な代謝、転移、血管新生、免疫などに関わる様々な分子が標的として挙げられている。これから開発される抗がん薬は、より限定された明確な標的をもつものとなっていくであろう。がんの分子生物学的特性の理解が、抗がん薬の開発に、またその薬を用いてがん医療を行っていくのに、より欠かせないものとなっていくと考えられる。

X. 謝 辞

本稿は、著者が臨床腫瘍部・腫瘍内科のスクラッシュ実習の一環としてまとめたものである。実習、および本稿の執筆に際し暖かくご指導いただいた岩澤俊一郎先生（千葉大学医学部附属病院 腫瘍内科）、栗本遼太先生（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 システム発生・再生医学分野）、関根郁夫先生（筑波大学医学医療系 臨床腫瘍学）、滝口裕一先生（千葉大学大学院医学研究院 先端化学療法学）に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) シッダールタ・ムカジー (田中文; 訳). 病の皇帝「がん」に挑むー人類4000年の苦闘 (上・下) 東京: 早川書房, 2013.
 - 2) Chabner BA, Roberts TG, Jr. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 65-72.
 - 3) DeVita VT, Jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res* 2008; 68: 8643-53.
 - 4) 奥村 学, 岩切智美, 有森和彦監修. がんチーム医療スタッフのためのがん治療と化学療法 第3版 東京: じほう, 2012.
-