

癌化学療法を妨げる薬剤耐性機構とその克服の方向性

須藤龍彦

前回 (#383) に引き続き、癌化学療法の問題点を解決するためのレセプター型チロシンキナーゼ情報伝達経路解析を紹介する。癌治療の大きな障害となっているのが、癌細胞の薬剤耐性獲得である。この問題を克服するための方法として複数の特異的阻害剤の調合に見出せるかもしれないという報告である。ある種の癌では癌原遺伝子の活性化に伴う癌化と抗癌剤治療、それに続く癌原遺伝子の変異による薬剤耐性が問題になっている。癌原遺伝子変異による薬剤耐性に対しては、変異遺伝子産物に対する阻害剤の開発が進められている(参考図 a)。しかし、ある種の固形癌では、標的となる分子の活性は抑制されているにもかかわらず、抗癌剤の効果があまり見られないことがあることから、他にも原因があるのではないかと疑われてきていた。そのようなケースでは、複数のレセプター型チロシンキナーゼが活性化されており、単剤では、共有する下流のシグナルを止めきれていないことが明らかになった。複数のチロシンキナーゼ活性をそれぞれの特異的阻害剤で抑えることにより、癌増殖の特徴である増殖シグナルの亢進、細胞の生存、非接着性増殖を抑えられたことから、非特異的な薬剤の偶然の効果ではない多剤併用の論理的な根拠になり、オーダーメイド治療の方向性を示したものとなった。

紹介論文

Coactivation of receptor tyrosine kinases affects the response of tumor cells to targeted therapies. Stommel JM. et al. & DePinho RA (Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School) *Science* 318, 287-290 (2007)

要旨

レセプター型チロシンキナーゼ(RTK)とその下流の PI3K 情報伝達経路抑制を標的とする抗癌治療が一部で有望である一方、神経膠腫(脳腫瘍の一種)や固形癌では効果が低い。そこで、それらの癌では複数の RTK が同時に活性化され相補されることにより下流へのシグナルを維持し、薬剤の効果を限定しているという仮説を立てた。癌細胞、移植片、原発癌で、確かに複数の RTK が活性化されていた。単独ではなく、複数の RTK 阻害剤や RNAi の組み合わせにより、PI3K の負の制御因子である PTEN 非存在下でも癌細胞生存、非接着性増殖を抑えることができた。このように、複数の RTK を標的とする処方が必要ではないだろうか。

参考文献

1) Mixing cocktails (News & Views)

Sawyers CL : Keystone Sympo. (2004) プロテインキナーゼを標的とする癌化学療法のオーガナイザー (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) *Nature* 449, 993-995 (2007)

2) MET amplification leads to Gefitinib resistance in lung cancer by activating ErbB3 signaling. Engelman JA et al. & Cantley LC : PI3K の大御所 (Harvard Medical School) /Dana-Farber *Science* 316, 1039-1043 (2007)