

分子標的薬とは何か

企画 対馬義人 群馬大学大学院医学系研究科 放射線診断核医学分野

編集 塚本憲史 群馬大学医学部附属病院腫瘍センター

序説

癌は遺伝子異常の蓄積によって引き起こされる。1980年代の癌遺伝子、癌抑制遺伝子の発見を皮切りに、癌の分子生物学的な解明が進んだ、癌の遺伝子異常として、点突然変異、転座による融合遺伝子の形成、DNAメチル化などエピゲノムの変化などがあり、細胞の増殖、分化、細胞死に重要な役割を果たしている。

癌治療は、手術療法、放射線療法、薬物療法、およびこれらを組み合わせた集学的治療で行う。殺細胞性抗癌薬は、DNA・RNAなどの核酸合成、微小管、代謝経路など細胞機能の維持に必要な部位に作用する。これらは正常細胞にも共通するため、癌細胞だけでなく正常細胞も攻撃して傷つけてしまい、造血障害など重篤な副作用を伴うことが問題であった。

一方、分子標的薬は、癌細胞の増殖に関与する増殖因子、その受容体、細胞内シグナル伝達物質など、癌細胞に特異的な分子に作用する薬剤、つまり、癌細胞を狙い打ちにする薬剤で、抗腫瘍効果増強と副作用の軽減が期待される。

造血器腫瘍は分子標的薬が早くから導入された疾患である。前骨髄球性白血病に対するATRA(all-trans retinoic acid)、B細胞リンパ腫に対する抗CD20抗体、慢性骨髄性白血病に対するチロシンキナーゼ阻害薬などにより、予後が飛躍的に改善した。

肺癌、消化器癌、乳癌などの増殖には、上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor: EGFR)への成長因子の結合が不可欠である。このEGFRへの成長因子の結合を阻害する抗体薬が大腸癌に、チロシンキナーゼ阻害薬が肺癌に用いられている。また、EGFRの1つであるHER2に対する抗体薬トラスツマブはHER2陽性の乳癌、胃癌で使用されている。

癌細胞の増殖には血管新生が必須である。血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)は血管新生の中心的役割を果たし、そのシグナルはVEGF受容体(VEGF receptor: VEGFR)を介して伝達される。VEGFおよびVEGFR阻害薬をほかの抗癌薬と併用することで、生存期間の延長が報告されている。

また、最近のトピックとして、免疫チェックポイント阻害薬がある。ヒトの体には、異物を排除し体を守るため、免疫細胞が活躍している。しかし、癌細胞はこの免疫細胞からの攻撃を逃れる仕組みをもっている。これを打破する薬剤が免疫チェックポイント阻害薬で、多くの癌種で使用されている。

以上のように広く臨床応用されてきた分子標的薬であるが、標的となる分子の有無を個々の症例で事前に評価する必要がある。また、副作用が少ないことが期待されていたが、実際には皮膚障害、インフュージョン・リアクション、出血、間質性肺炎など造血障害以外の副作用があり、ときとして致死的となることが判明してきた。その使用にあたっては、薬剤の特性を熟知したうえで、十分注意を払う必要がある。

塚本憲史

1. 分子標的薬：総論	606
2. 造血器腫瘍における分子標的薬	610
3. 肺癌における分子標的薬	616
4. 乳癌、消化器癌における分子標的薬	620