

1 世界における抗がん剤開発の現状

水上 民夫

長浜バイオ大学バイオサイエンス学部 教授

1980年代のヒトがん遺伝子やがん抑制遺伝子の発見により、がんが遺伝子疾患であることが証明され、これらの遺伝子の産物を標的とした抗がん剤の創薬が活発に進められてきた。1997年以降、その成果として、がん遺伝子産物などをターゲットとする分子標的抗がん剤が多数登場し、現在世界で30を超える薬剤が承認されている。今や分子標的薬剤のファミリーは、抗がん剤の世界において、DNA作用薬、チューブリン作用薬、代謝拮抗剤などのクラシカルな化学療法剤ファミリーを凌ぐまでに成長した。

本講演では、これまでに承認された分子標的抗がん剤と臨床試験ステージにある分子標的抗がん剤の開発の現状を紹介し、今後の抗がん剤開発を展望する。

これまでに承認された分子標的抗がん剤は、70%が低分子医薬品、残り30%が抗体医薬品である。標的別に分類すると、60%がHer2、EGFR、Bcr-Ablなどのチロシンキナーゼ及びmTOR、BRAFのセリン・スレオニンキナーゼを標的とする。残り40%は、CD20、CD52、RANKL、CTLA-4、CCR4、VEGF、プロテアソーム、DNAメチルトランスフェラーゼ、ヒストン脱アセチル化酵素、Hedgehogシグナルを標的とし、これらの標的は、細胞表面受容体、増殖因子、細胞内酵素、シグナル伝達経路に分類できる。

次に低分子医薬品に限定すると、現在420を

超える分子標的抗がん剤が臨床試験ステージにあり、それらの標的数は90に上る。

全体の3分の2にあたる290の薬剤がキナーゼ阻害剤であり、現在の承認薬の多くがキナーゼ阻害剤であることからわかるように、キナーゼはなおも極めて重要かつポピュラーな標的と言える。キナーゼの標的数は全部で42あり、チロシンキナーゼが20、セリン・スレオニンキナーゼが22である。

残りの3分の1にあたる147の薬剤はキナーゼ以外の48種を標的とする。標的の機能は、エピジェネティクス、テロメア制御、遺伝子発現、タンパク質翻訳後修飾・分解・フォールディング、分子モーター、核外輸送、アポトーシス、オートファジー、Hedgehog/Notch/Wnt経路、がん幹細胞経路などと、多岐に亘っている。

今後毎年、臨床試験ステージにあるこれらの新規薬剤の一定数が承認され続け、がん医療で使用される分子標的抗がん剤が質・量とも着実に充実化することが期待される。

なお本講演で紹介した内容は、文部科学省・新学術領域研究『がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動』内の化学療法基盤支援活動での調査活動の結果得られたものである。調査内容の詳細については下記URLを参照されたい。

■がん分子標的薬開発状況に関する情報：
<http://scads.jfcr.or.jp/db/table.html>