

特集①

がん研究の最近の動向

~分子標的治療法とトランスレーショナルリサーチ~

ライフサイエンス・医療ユニット
庄司真理子*、茂木 伸一



はじめに

がんは、我が国における死亡原因の約3割を占めており、がん克服は国民の健康の維持増進を図る上で重要な課題である。

近年、がん細胞の増殖や浸潤・転移などのメカニズムが分子レベルで解明されてきており、このような特定の分子を標的とした新たな治療法（分子標的治療法）の研究が進んできてきている。分子標的治療薬による治療法は、副作用の

低減や既存の治療法では限界が見えてきた難治がん、進行がんなどの治療に結びつくと期待されている。分子標的治療薬の開発は、世界的にも加速しており、我が国でも推進していく必要がある。

しかし、我が国では、探索的な基礎研究の成果を臨床につなげる部分が不十分であるとの問題意識が「今後のがん研究のあり方に関する有識者会議」等に

おいても指摘されており、基礎研究を臨床に橋渡しするトランスレーショナルリサーチ（translational research：探索医療あるいは探索的臨床研究）の必要性が重要視されてきている。

本稿では、新たな治療法として期待される分子標的治療薬について、研究開発の動向を述べるとともに、その研究開発を推進していくための方策を検討する。

がん研究の推進体制

我が国における取組

我が国においてがん研究は、「対がん10カ年総合戦略（昭和59～平成5年度（研究費実績 累計1,024億円）」、「がん克服新10カ年戦略（平成6～15年度（研究費実績（平成6～13年度）累計1,471億円）」を中心に、省庁横断的に推進が図られてきている。ま

た、ミレニアム・プロジェクトにおいてもがん研究がテーマの一つに取り上げられ、2004年度までの課題として、図表1のような目標をあげている。

我が国では、これらの政策をもとに文部科学省の科学研究費補助金や厚生労働省の厚生科学研究費、がん研究助成金などにより、がん研究を推進してきている。

また、文部科学省と厚生労働省

が合同で設置している「今後のがん研究のあり方に関する有識者会議」において、「がん克服新10カ年戦略」に続く我が国の今後のがん研究のあり方等について、現在検討がなされているところである。

米国における取組

米国は、ニクソン政権下において National Cancer Act を 1971 年に制定して以来、国立がん研究所（NCI）を中心にがん研究の推進に国家的に取り組んでいる。NCI は国立衛生研究所（NIH）の中でも最大の研究所である。NCI の予算は年々増加の傾向にあり、2002 年度には約 41 億 8 千万ドル（約 5,010 億円）が計上されている。

図表1 がん研究におけるミレニアム・プロジェクトの目標

- 疾患関連遺伝子・薬剤反応性関連遺伝子を合わせて50以上発見
- 患者個人に対する最適な投薬（オーダーメイド医療）等により、嘔吐、頭痛等抗がん剤による副作用の発生を50%削減
- 患者個人に対する最適な投薬等による治療成績の向上
- 5年生存率を20%改善する等の画期的な新薬の開発に着手

〔「ミレニアム・プロジェクト（新しい千年紀プロジェクト）について（1999年12月19日内閣総理大臣決定）」より引用〕

がんの特徴と治療法

がんの特徴

がんは、発がん物質と呼ばれる化学物質や放射線など何らかの引き金により起こる遺伝子異常が原因となる疾患である。ほとんどのがん細胞が、図表2に示したように、複数の遺伝子変化と細胞増殖とを繰り返すことにより形成される。また、乳がんや大腸がんの一部など、一部のがんには遺伝性のももある。

がん細胞には、主に以下の特徴があり、近年、これらの特徴に関連する分子が多数解明されてきている（図表3）。

- ①細胞周期、シグナル伝達系、細胞分化、細胞死（アポトーシス）などの異常による異常な細胞増殖
- ②細胞接着の異常とそれによる周辺の臓器への浸潤・転移による二次腫瘍の形成
- ③酸素・栄養の確保のために新たな血管を形成する血管新生
- ④薬が効かなくなる薬剤耐性

がんの治療法

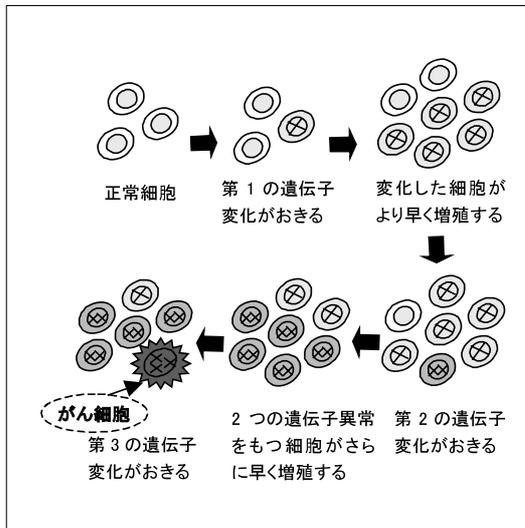
がんの主な治療法を図表4に示した。実際の治療においては、複数の治療法を組み合わせることも行われている。

分子標的治療薬

現在一般に用いられている抗がん剤は、がん細胞の特徴である異常な細胞増殖を抑制・阻止し、がん細胞を殺す。

細胞が増殖する際には、①細胞周期の休止期および細胞の分化期（G1期）、②DNA合成期（S期）、③細胞分裂準備期（G2期）、④細胞分裂期（M期）、という4段階の細胞周期がある。

図表2 多段階発がん過程の概念図



（がん研究助成金、がん克服新10年戦略「がん・厚生科学の挑戦」（1998年）より引用）

図表3 がん細胞の主な生物学的特徴と関連分子

特徴	関連する分子
異常な細胞増殖	増殖関連分子、シグナル伝達分子など
浸潤・転移	接着分子、タンパク質分解酵素、骨転移関連分子など
血管新生	シグナル伝達分子、タンパク質分解酵素、接着分子など
薬剤耐性	膜輸送タンパク質など

（科学技術動向研究センターにて作成）

図表4 がんの主な治療法とその概要

がんの治療法	概要
化学療法	がん細胞に作用する抗がん剤を用いる方法。複数の抗がん剤を併用することが多い。
外科治療	がん細胞を手術によって取り除く方法。近年では低侵襲性である内視鏡手術により患者のQOLの向上が図られている。
放射線治療	放射線を照射することにより、がん細胞を殺す方法。できるだけ放射線を病巣に集中させ、周辺の正常な細胞への障害を減らすことを目的として、ガンマナイフや粒子線を用いる方法が近年急速に発達している。
免疫治療	非自己と認識された分子や病原体を発見し攻撃する免疫システムを利用する方法。モノクローナル抗体を薬として用いる方法や、ペプチドワクチンを用いる方法などが発展してきている。
遺伝子治療	レトロウイルスベクターなどを用いて、がんの発生を抑えるがん抑制遺伝子を導入したり、免疫に関する遺伝子を導入することで、がんに対する患者の免疫力を高めたりする方法。

（科学技術動向研究センターにて作成）

多くの抗がん剤は、細胞周期を頻繁に繰り返す細胞に対して、DNA合成や細胞分裂を妨げる働きをもつ。例えば、「タキソール」という抗がん剤は、M期の進行を止める作用をもつ。しかし、細胞周期を頻繁に繰り返す細胞は、が

ん細胞だけではなく、骨髄中の造血細胞や毛根細胞などの正常細胞にもある。そのため、多くの抗がん剤は正常細胞をも殺してしまうことから、副作用が生じてしまう。一方、分子標的治療法は、がん細胞に特徴的な分子（図表3）を

図表5 分子標的治療薬と一般の抗がん剤との比較

対象項目	一般的な抗がん剤	分子標的治療薬
効果の仮説	経験的	理論に基づく
主な作用	増殖が活発な細胞を殺す	がん細胞に特徴的な分子の作用の抑制・阻害・追加など
投与量設定	多いほどよく、副作用との兼ね合い	標的分子に働きかけ得る至適量
対象とするがんの種類	固形がんなど全てのがん	標的分子の存在するがん
主な効果	がん縮小	がん進展の阻害

(徳島大学医学部 曾根三郎教授作成資料をもとに科学技術動向研究センターにて作成)

標的とした治療法であることから、副作用の低減などが期待される。さらに、分子標的治療薬によって、既存の治療法では限界が見えてきた進行がんや肺がんといった難治がんなどの克服の可能性がでてきている。

また、分子標的治療薬は、患者個人の遺伝子異常やタンパク質の過剰発現などに基づいて用いられることから、テーラーメイド医療(患者個人に対する最適な医療)としての側面もあり、今後のがん治療の理想的な姿として期待される。

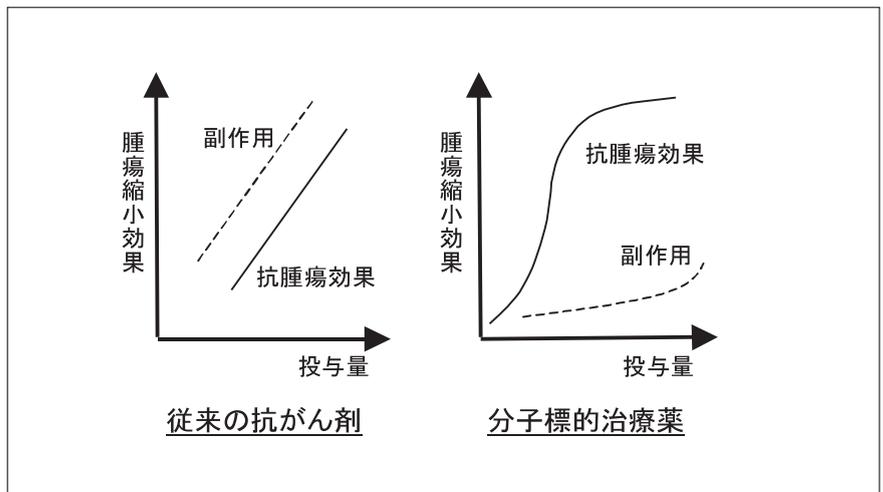
図表5および図表6では、一般的な抗がん剤と分子標的治療薬との特徴の比較を示した。

このようなことから、分子標的治療薬は新しいタイプの抗がん剤として期待されており、世界的に研究開発が加速している。

例えば、スイスのノバルティスファーマ社が開発した慢性骨髄性白血病の治療薬 STI571 (商品名: グリベック) は、臨床試験開始からわずか3年で米国食品医薬品局 (FDA) に承認された (2001年5月)。この薬は、慢性骨髄性白血病の原因となる BCR-ABL 遺伝子の異常により生じた遺伝子産物 (白血病細胞の異常増殖や血液細胞のアポトーシス阻害などの作用をもつタンパク質) のみに働きかける分子標的治療薬である。

また、米国のジェネンテック社が開発した抗HER2ヒト化モノクローナル抗体乳がん治療薬のトラ

図表6 分子標的治療薬と一般の抗がん剤の腫瘍縮小効果と副作用発現との関係



(徳島大学医学部 曾根三郎教授作成資料より引用)

スズマブ (商品名: ハーセプチン) は、HER2というタンパク質を過剰に発現した転移性乳がんを対象とした分子標的治療薬である。HER2は約20~25%の乳がんに過剰に発現している。ハーセプチンはこのHER2に選択的に結合し、そのがん細胞を傷害、または増殖を抑制する作用をもつ。

分子標的治療薬の開発における課題

図表5で示したとおり、一般的な抗がん剤の効果ががんの縮小効果であることに対して、分子標的治療薬は、主にがん進展の阻害を目的としていることから、必ずしも縮小効果が望めない。

しかし、臨床試験における抗がん剤の評価は、従来どおり、がんの縮小効果が主であることから、

分子標的治療薬の治療効果でよく示される、stable disease (がんが増悪しない状態)、time to progression (がんがもう一度悪性化するまでの時間)、tumor dormancy (がんの増殖が沈静化している状態)などは、治療上の臨床評価として認められていない。今後は、有効な臨床評価の指標に対する検討も必要であろう。

また、分子標的治療薬の開発は、探索的な基礎研究に基づいたものであり、治療法として臨床試験へ応用する段階では高いリスクが伴う。従って、分子標的治療薬といった先端的医療の研究開発を促進していくには、後述する企業が主体となる治験だけでは困難な面があり、治験とは異なる形態の臨床試験が求められている。そこで、トランスレーショナルリサーチの必要性が急速に増している。

分子標的治療薬の開発の推進体制

～トランスレーショナルリサーチの推進～

トランスレーショナルリサーチとは

トランスレーショナルリサーチの定義は、世界的なコンセンサスを得たものがまだないことから、本稿では、分子標的治療薬や再生医療などの先端医療の開発において、臨床試験を目的とした探索的な基礎研究の成果を臨床試験へ応用するための研究を言い、医薬品等の承認取得のための治験とは区別する。

図表7には、分子標的治療薬の研究開発における過程を示した。医薬品の研究開発は、基礎的研究、非臨床試験、臨床試験を経る。トランスレーショナルリサーチは、非臨床試験から、ヒトへの有効性が確認できる第二相試験くらいまでの範囲と考えられる。

トランスレーショナルリサーチは、現在の法体系においては、後述するように薬事法の規制外にある。しかし、トランスレーショナルリサーチは新たな治療法の確立を目的としていること、臨床研究には倫理性や科学性の十分な確保が必要であることなどから、トランスレーショナルリサーチにおいても、薬事法での規定に則した研究の実施や、実施体制の整備が必要である。

トランスレーショナルリサーチに関する法制の整備

医薬品の研究開発には、薬事法に基づいた省令のもと、いくつもの規制が規定されている。特に、医薬品等の承認取得のために製薬企業が医療機関に依頼して行う臨床試験（治験）は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省

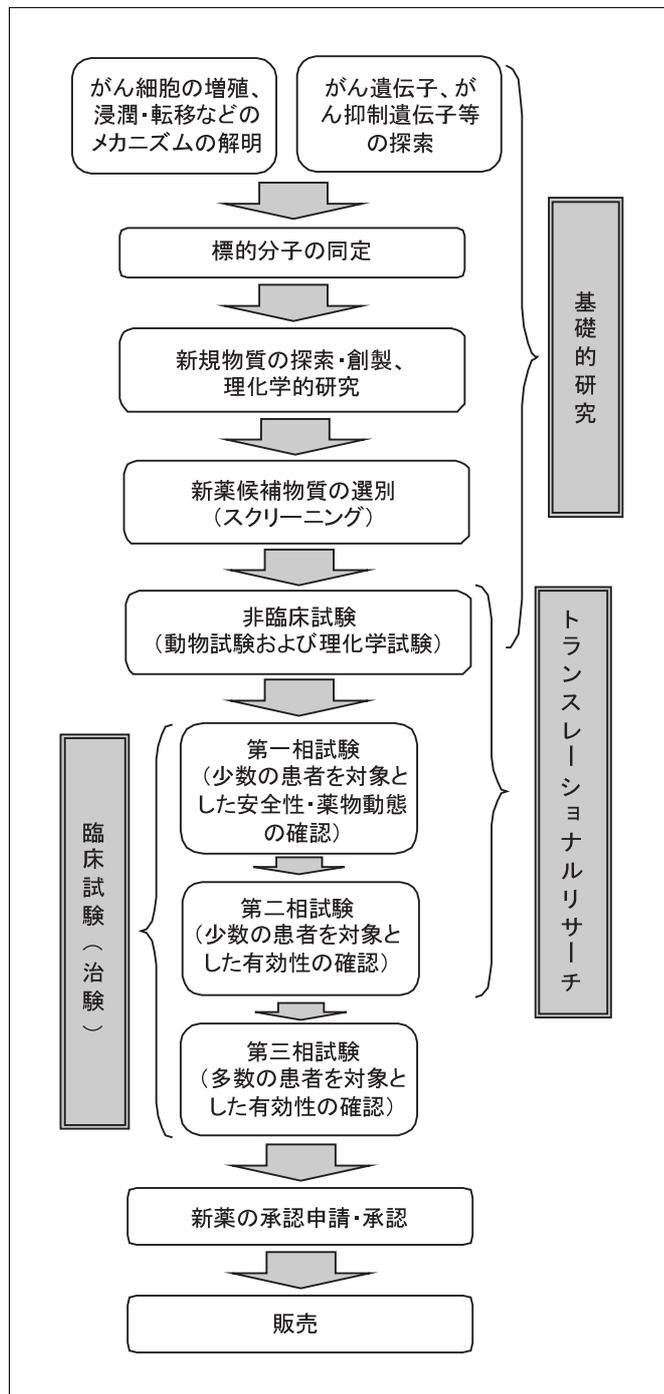
令」(GCP ; Good Clinical Practice)に基づいて、倫理性および科学性を厳格に確保しつつ行われている。

一方、大学や医療機関などの研究者が主体となって行う臨床研究は、GCPの適用外とされており、ここでの研究データを医薬品の承

認申請に用いることはできない。

そのため、大学や医療機関などが主体となる臨床研究においては、研究成果が円滑に医薬品開発に結びつかないことや、GCP規定に準じる必要がないことから、患者への倫理性・安全性や科学的

図表7 分子標的治療薬の研究開発の過程



(科学技術動向研究センターにて作成)

妥当性などが十分に検討されずに臨床研究が行い得る状況にあったことなどが問題点として指摘されていた。

これらの現状などを背景に、厚生労働省では、臨床研究に係る成果の活用範囲を広げることを盛り込んだ薬事法の改正を進めている。この改正案は閣議決定され、今期通常国会に提出された。

この改正案では、治験の範囲を、将来的に治験への申請を意図した医師や医療機関主体の臨床研究（治験型臨床研究）にまで拡大することとしている。これにより、トランスレーショナルリサーチで行われる成果が申請データの一部として使用可能になることや、新しい医療技術を安全性・倫理性を確保しつつ、患者に早い段階で提供できることなどが期待される。

従って、トランスレーショナルリサーチの成果が治験へ結びつきやすくなることから、分子標的治療薬等の開発の促進が期待される。

トランスレーショナルリサーチの実施体制の整備

大学病院等の医療機関においても、トランスレーショナルリサーチ

チを行うための体制整備への取組が始められてきている。

我が国初のトランスレーショナルリサーチの拠点として、2001年4月に京都大学医学部附属病院に、探索医療センター（Translational Research Center）が設置された。探索医療センターでは、公募型の「流動プロジェクト」を実施し、採用プロジェクトのプロトコル等の作成および安全性の検討を行う機能、実際に臨床応用を実施する機能、安全・倫理面を監視する機能、生物統計を解析する機能を備えた体制を備えている。

また、医療産業都市構想を進行中の神戸市では、文部科学省との連携のもと、日本人を対象とした臨床研究データベース等の整備を目指すトランスレーショナルリサーチ・インフォマティクスセンターを平成14年度に設立する予定である。

総合科学技術会議では、第2期科学技術基本計画（2001年3月30日閣議決定）に基づいたライフサイエンス分野の推進戦略（2001年9月21日）において、トランスレーショナルリサーチを国家的な取組を強化をすべき分野の1つとして取り上げ、推進のための施策を

始めている。

米国におけるトランスレーショナルリサーチへの取組

米国においても、先端的医療範囲の拡大に伴い、トランスレーショナルリサーチへの取組を加速している。

国立がん研究所（NCI）では、米国内にある約1,700の病院やがんセンターで約1万名の研究者によって行われている臨床研究をサポートしている。

NCIでは、すでにトランスレーショナルリサーチのためのプログラムをいくつか進行させている。例えば、がん研究におけるトランスレーショナルリサーチの促進のためのSPOREs（Specialized Programs of Research Excellence）を1992年から開始し、特定のヒトがんに対するトランスレーショナルリサーチの学際的な研究チームを、公募等によりサポートしている。SPOREsの2002年度予算は約1億700万ドル（約128億円）であり、今後さらに増額されることが見込まれている。

おわりに

がん克服は国民の健康の維持増進を図る上で重要な課題であり、特に、副作用の少ない治療法や難治がん、進行がんなどの治療法の確立が望まれている。

本稿で取り上げた分子標的治療薬の研究開発は、新しいがん治療を切り拓くものとして、我が国にとって重要なものである。分子標的治療法の開発には、基礎研究の推進と同時に、臨床試験を促進していくためにトランスレーショナルリサーチが必要である。

分子標的治療法の開発を推進していくためには、以下のような取

組が必要と考えられる。

- ① 臨床応用を目標とした探索的な基礎研究の推進
 - 各種がんの増殖、浸潤、転移などのメカニズムの解明、がん遺伝子・がん抑制遺伝子の探索などによる標的分子の同定
 - 薬剤反応性遺伝子などの探索や、新規物質の探索・創製
- ② 研究支援体制の整備
 - がんに特化したデータベースなどの情報管理体制の整備
 - 遺伝子や細胞などの研究資材（バイオリソース）の管理体

制の整備

- ③ トランスレーショナルリサーチの実施体制の整備
 - 現在進行中の薬事法改正に伴い、新たに拡大される治験の範囲についての法制整備
 - 大学病院などのトランスレーショナルリサーチ実施機関において、科学的な妥当性および安全性、倫理性を検証できる体制や、探索的な医療はハイリスクであることから、不測の緊急事態に対応することのできる体制等の整備
 - 効果的にトランスレーショナル

リサーチを推進するための実施チームの整備（基礎分子生物学、基礎薬効薬理、臨床等の研究者）

- インフォームド・コンセントなど被験者への対応業務を行う CRC（Clinical Research Coordinator：治験コーディネーター）やデータの管理・解析等を行う人材の確保
- 被験者を集まりやすくするための臨床試験に対する国民への理解促進

このような取組を通して、分子標的治療薬などの新しい治療法を

確立し、副作用の少ないがん治療法やがん治癒率の向上などの早期実現を図っていくことが望まれる。

謝辞

本稿は、科学技術政策研究所において2002年3月22日に行われた東京大学分子細胞生物学研究所長鶴尾隆氏による講演会「大学等におけるがん研究の最近の動向」をもとに、我々の調査を加えてまとめたものである。

本稿をまとめるにあたって、鶴尾所長には、ご指導をいただくとともに、関連資料を快く御提供い

ただきました。また、京都大学医学部附属病院の田中絃一病院長、清水章教授、徳島大学医学部の曾根三郎教授、久留米大学医学部の伊東恭悟教授、聖マリアンナ医科大学の川合眞一教授、武田薬品工業株式会社医薬開発本部の池田幹彦様、水野清史様、山浦章様、日本CRO協会の酒井杏郎様、赤堀眞様、神戸市企画調整局の石田京子様には各種情報をいただきました。文末にはなりますが、ここに深甚な感謝の意を表します。

