

4 がん幹細胞を標的とした治療薬開発の現状と課題

佐谷 秀行

慶應義塾大学 先端医科学研究所

がん組織は、少数の自己複製能を持ち半永久的に子孫の細胞を作り続けることのできる細胞（がん幹細胞）と、最終的には分化や老化を起して増殖能を失う大多数の細胞（非がん幹細胞）の二群から構成されており、正常の組織幹細胞と前駆細胞に類似した階層性構造を持つことががん組織にも存在することが明らかになりつつある。さらに、これらのがん幹細胞と呼ばれる細胞群は、既存の抗がん剤や放射線治療に抵抗性を示すことがわかってきており、これらの細胞を破壊することががんの根治を目指すためには必須である。

私達は上皮性腫瘍のがん幹細胞のマーカーとして注目されている CD44 のバリエーション（CD44v）が、細胞膜においてシスチントランスポーターのサブユニットである xCT と結合し、細胞内のシステインの量を高め、グルタチオンの生成を促進することで、がん細胞の活性酸素種の蓄積を抑制し酸化ストレスへの抵抗性を高めていることを見出した。したがって、CD44v を発現する未分化な腫瘍細胞はシステイン依存性が高く、抗がん剤など活性酸素を上昇させる治療には抵抗性を示すが、逆にシ

スチントランスポーター阻害剤には感受性が高いことがわかった。潰瘍性大腸炎、関節リウマチの薬剤として古くから使用されているスルファサラジンにシスチントランスポーター阻害剤としての活性があることがわかったので、基礎研究および前臨床研究の結果に基づき、がん研究センター東病院（大津、土井、設楽ら）を中心としたチームによって、スルファサラジンを用いた第一相に相当する臨床研究を開始した。今回の試験は、進行胃がん患者へのスルファサラジン投与の安全性をチェックすることを主たるエンドポイントとし、同時に薬物動態、薬力学的検査を行うことで POC を得ることを目的とした。がん幹細胞を標的とした治療は、理論的には再発や転移を防ぐことが可能であり、がんの根治を目指す治療として大きな期待が寄せられているが、一方、その試験を実施するなかで、がん幹細胞を標的とした治療の問題点や、実施にあたって今後考慮しなければならない点が浮き彫りにされてきた。本シンポジウムでは、それらの問題点を中心に提示し、皆さんと建設的な議論を行いたい。