

6 がん細胞の代謝を標的とした薬剤開発

江角 浩安

東京理科大学 生命医科学研究所

治療に有効ながん遺伝子、がん関連遺伝子の変異や過剰な働きの発見から、新しい阻害剤、抗体薬の開発が目白押しである。劇的な治療効果を挙げているものもあり大いに研究の進歩が期待される。一方、がん分子メカニズムの多様さと迅速かつ複雑な耐性獲得機構故、新しいより汎用性のある標的としてがんの代謝が注目を集めている。一部のものは既に臨床試験が進行中であり有望と報告されているものもある。ワールブルグ効果は、ほぼ全てのがんに共通でありこの様ながん共通の特徴は汎用性の高い治療薬を産むはずとのナイーブな予想は、がんの多様性の壁に当たっているように見える。一方、多様性はがん種の多様性とともに関体内での多様性も治療への反応の複雑さを産んでいる。

我々は、がん組織内に必然的に生じる微小環境の多様性、特に血流不足により生まれる低酸素・低栄養環境へのがん細胞の代謝的適応反応に注目し治療開発を進めてきた。これまでに、放線菌培養濾液、伝統薬抽出物、ケミカルライブラリーなどから多くの候補物質を見出してきた。アルクチゲニンはその一つで日本薬局方収載生薬の牛蒡子に多く含まれる。牛蒡子からの

抽出法を工夫し、クラシエ製薬との共同でGBS-01を開発し、ゲムシタビン不応性膵臓がん患者を対象とした臨床第Ⅰ相試験を、国立がんセンター東病院にと施行した。臨床試験は予想通り重篤な副作用も無く、十分なバイオアベイラビリティーの確認、一定の臨床効果の可能性を確認し終了した。医師主導治験として臨床第Ⅱ相試験が進行中である。

臨床第Ⅰ相試験の付随研究として行った薬力学的研究から、アルクチゲニンが速やかに吸収され、かつグルクロン酸抱合されることが明らかになった。血清、尿などの代謝産物の解析から、副作用や抗腫瘍性の予測バイオマーカーの検索も同時に行った。これらの結果、および最近明らかになったアルクチゲニンの作用点、新しい薬理活性についても述べる。