これからの
がん治療

押味和夫

がんの治療法

- 手術
- 放射線
- 抗がん剤治療
  - 化学療法
  - 分子標的療法
  - 免疫療法

抗がん剤の種類

- アルキル化剤・・・シクロホスファミド　など
- 代謝拮抗剤・・・メソトレキセート　など
- 微小管阻害剤・・・ビンクリスチン　など
- トポイソメラーゼ阻害剤・・・エトポシド　など
- 細胞毒性を有する抗生物質・・・ドキソルビシン　など
- ホルモン剤・・・男性ホルモン、女性ホルモン、副腎皮質ホルモン
- 分子標的薬

がん細胞が持つ
異常な分子を選択的に攻撃する
分子標的療法

- 正常細胞への影響は少ないので副作用は起きにくい
- 次々と新しい分子標的薬が誕生

2001年は？

- Imatinib (グリベック®) 国内承認
- Rituximab（リツキサン®） 国内承認
- Trastuzumab（ハーセプチン®） 国内承認

「日本の分子標的療法元年」

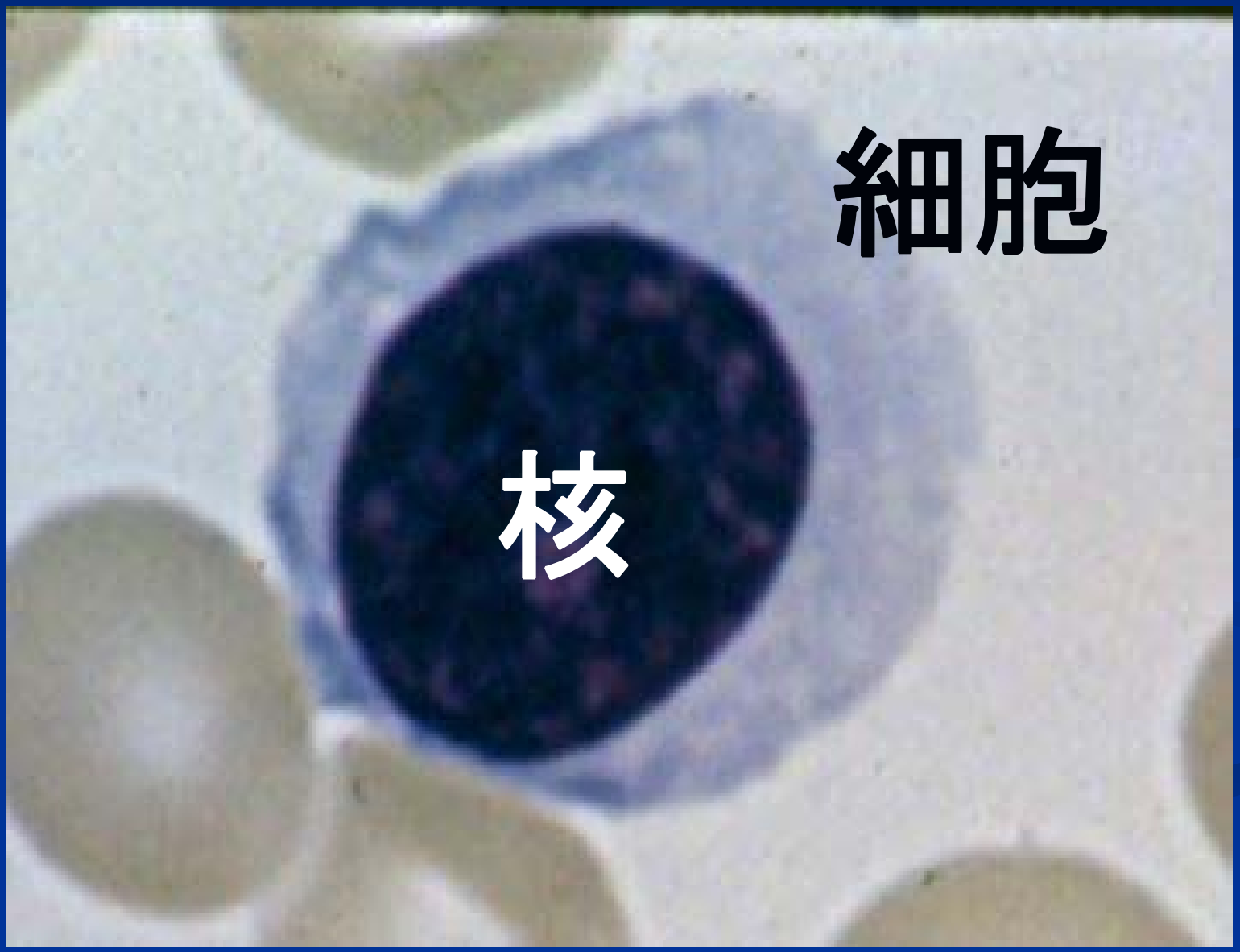
ただし1995年に all-*trans* retinoic acid（ベサノイド®）
が**APL**に対し市販されている

分子標的治療薬の種類

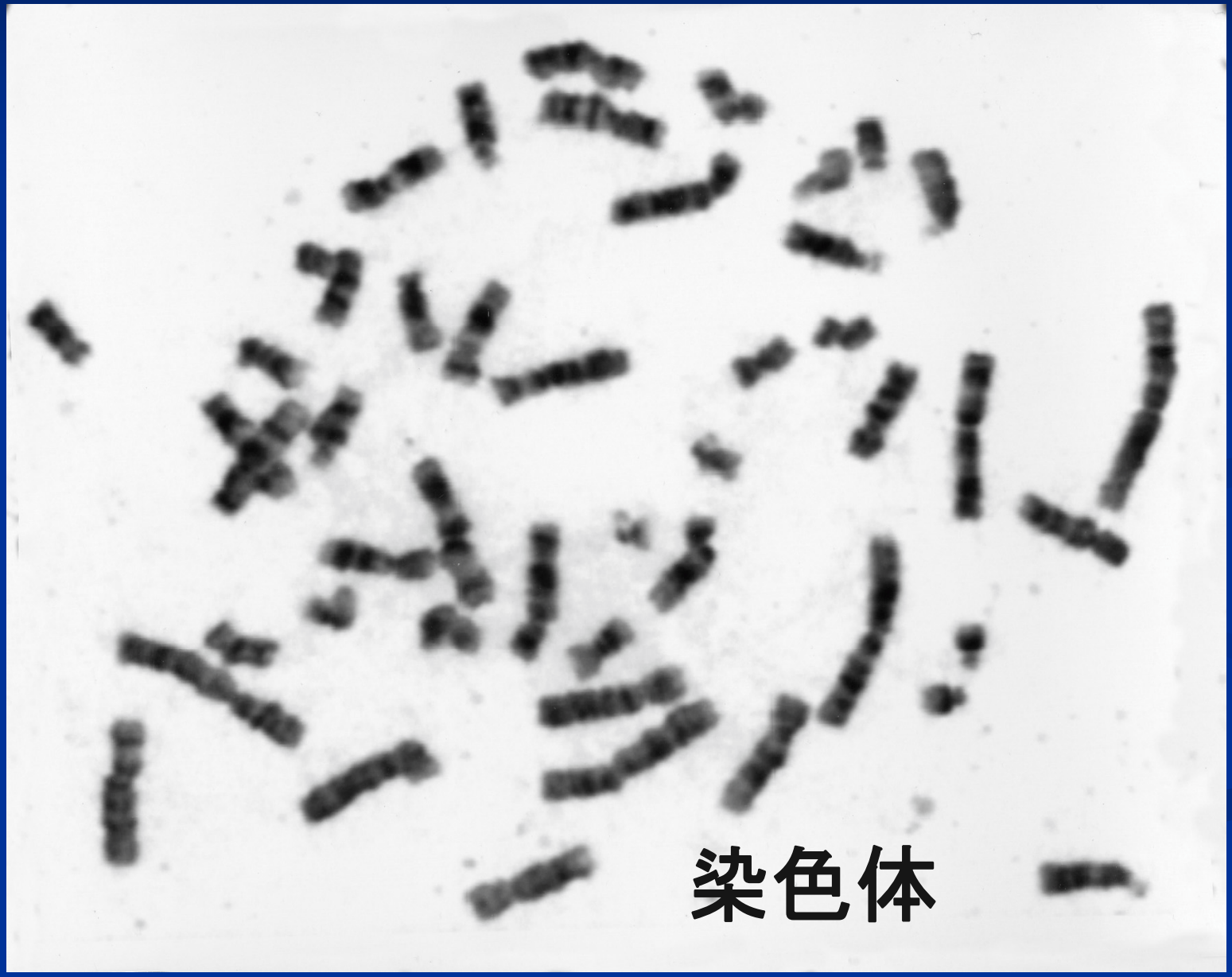
- がん細胞の増殖シグナルを阻止
- がん細胞の死(apoptosis)を早める
- がん抑制遺伝子の機能回復
- DNA損傷を修復するポリメラーゼを阻害（例・PARP阻害剤）
- 免疫系を介してがん細胞を破壊する
- がん細胞を養う血管の新生を阻害

がんはなぜ発生するのか？

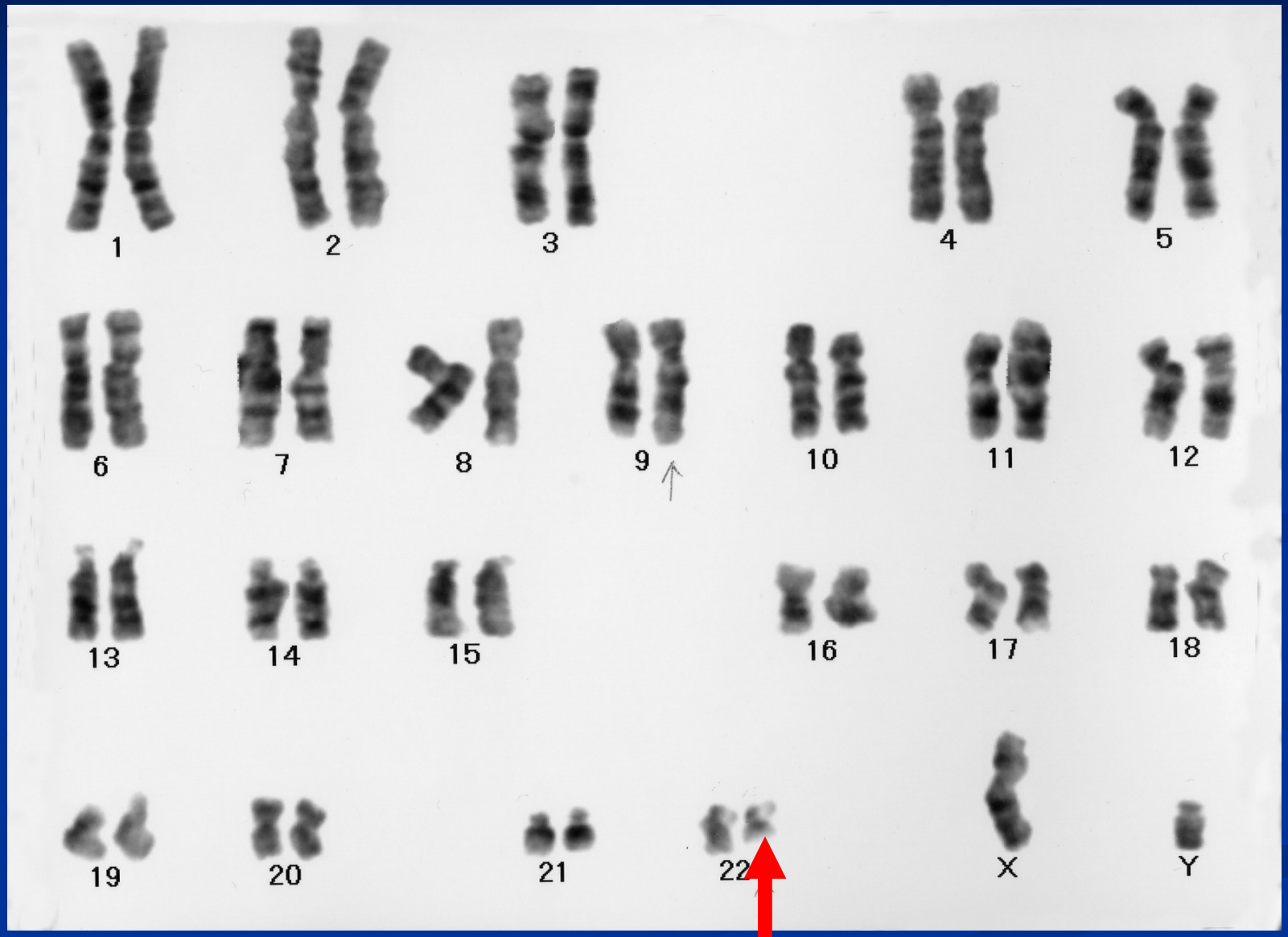
遺伝子は核のなかにある



染色体・遺伝子とは？



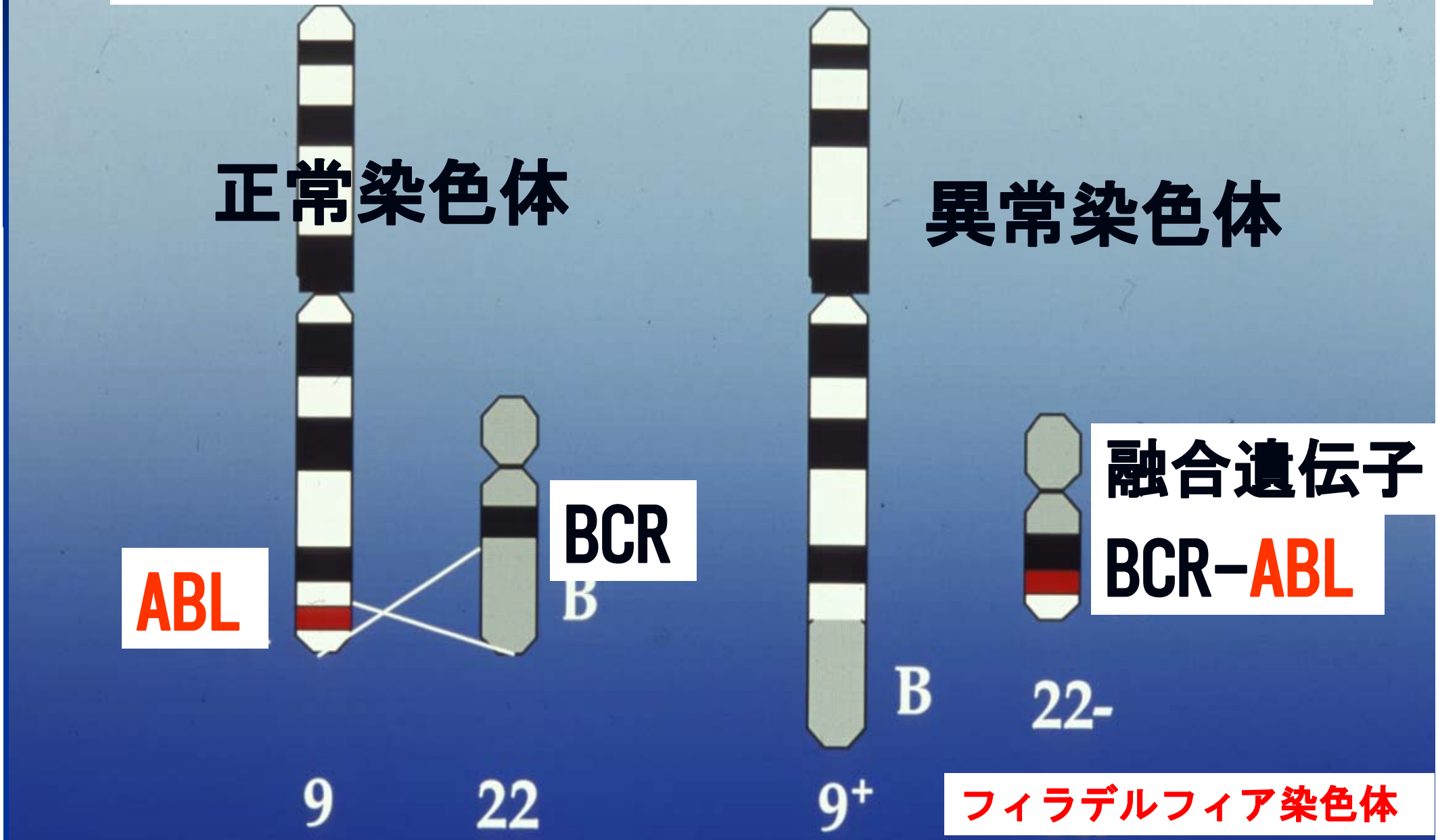
染色体に起こる変化



慢性骨髄性白血病のフィラデルフィア染色体（1960年発見）

フィラデルフィア染色体

22番染色体が短い



BCR-ABL遺伝子が

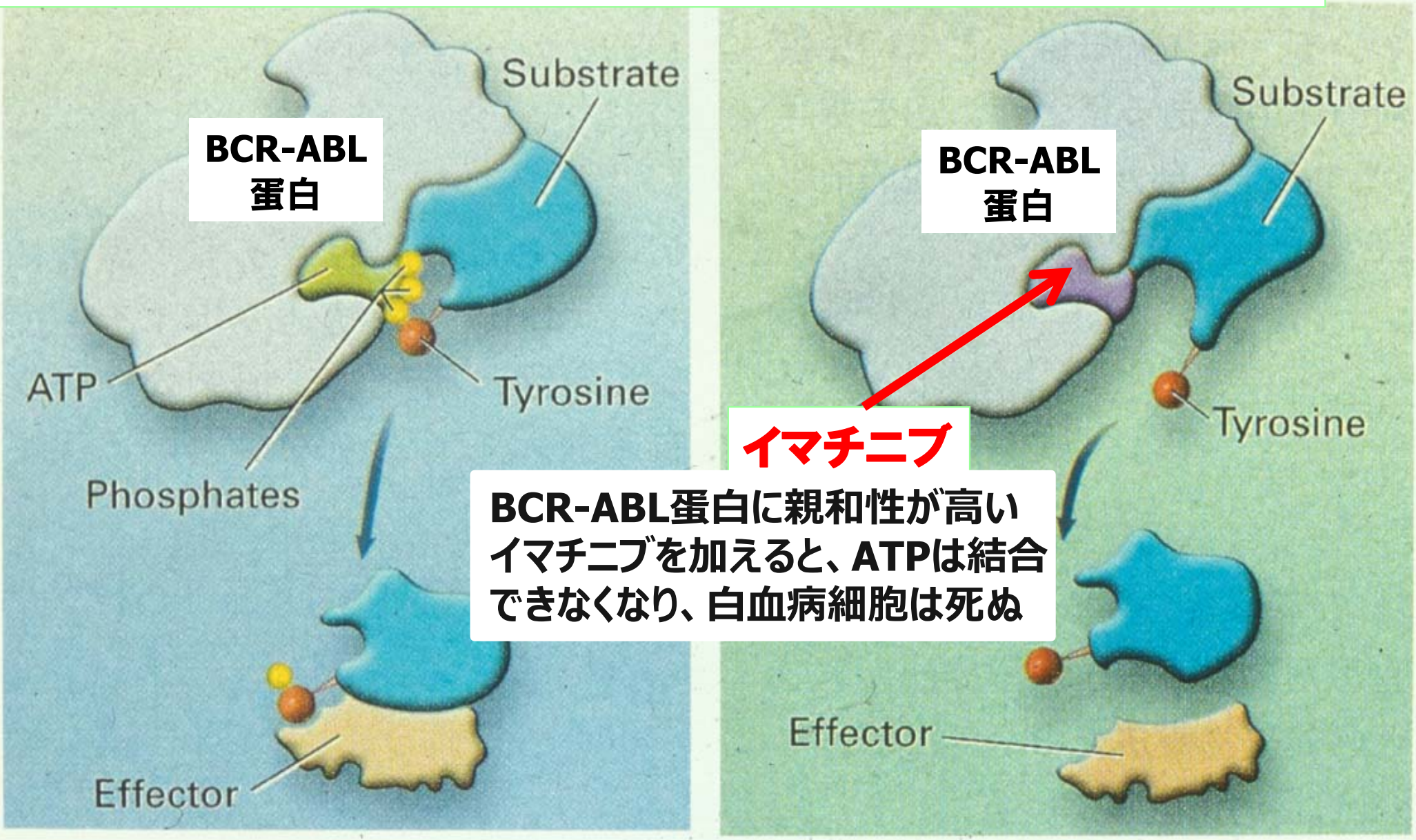
つくる異常な蛋白

↓

白血球を増やす

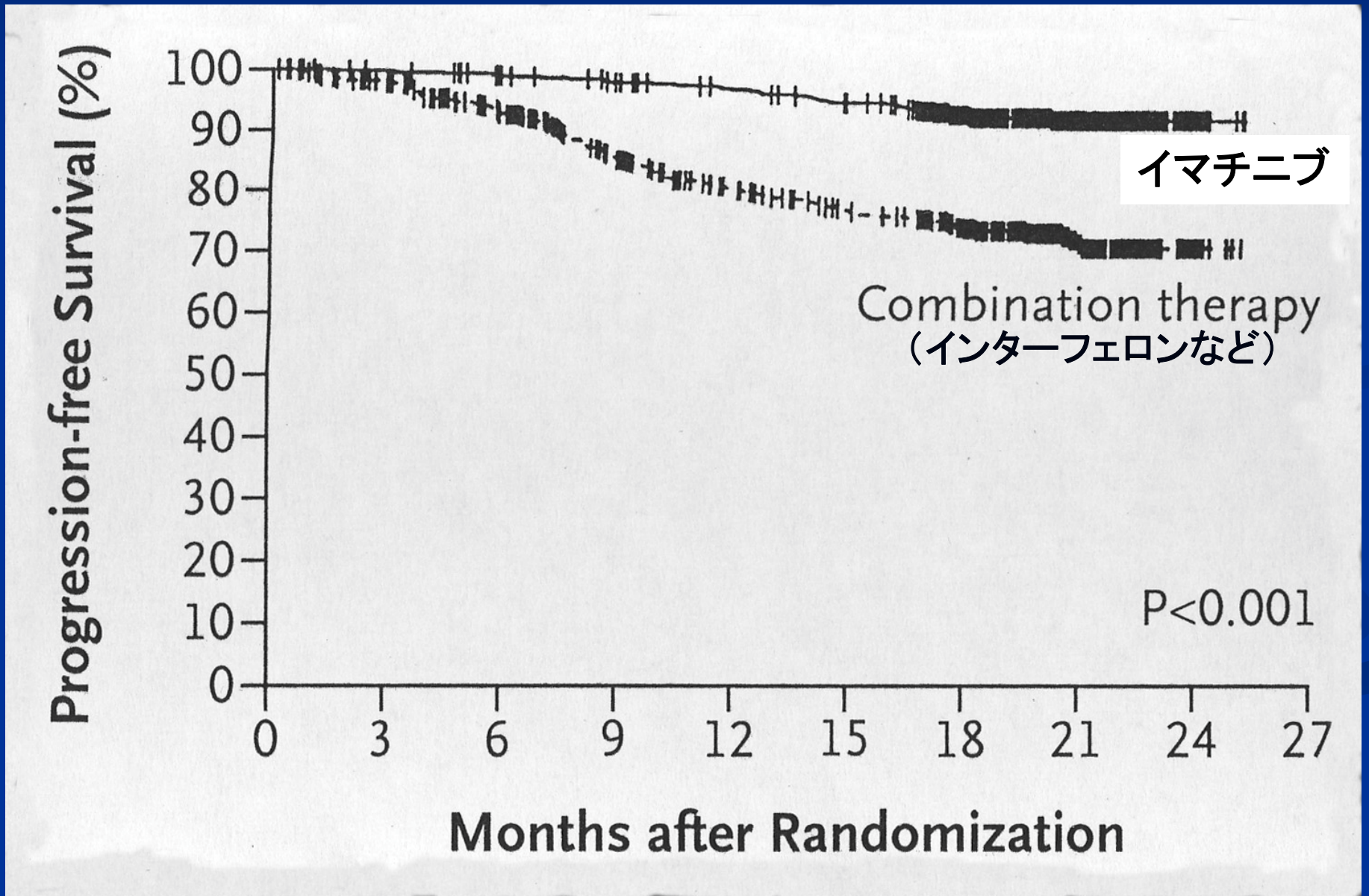
白血球が死ななくなる

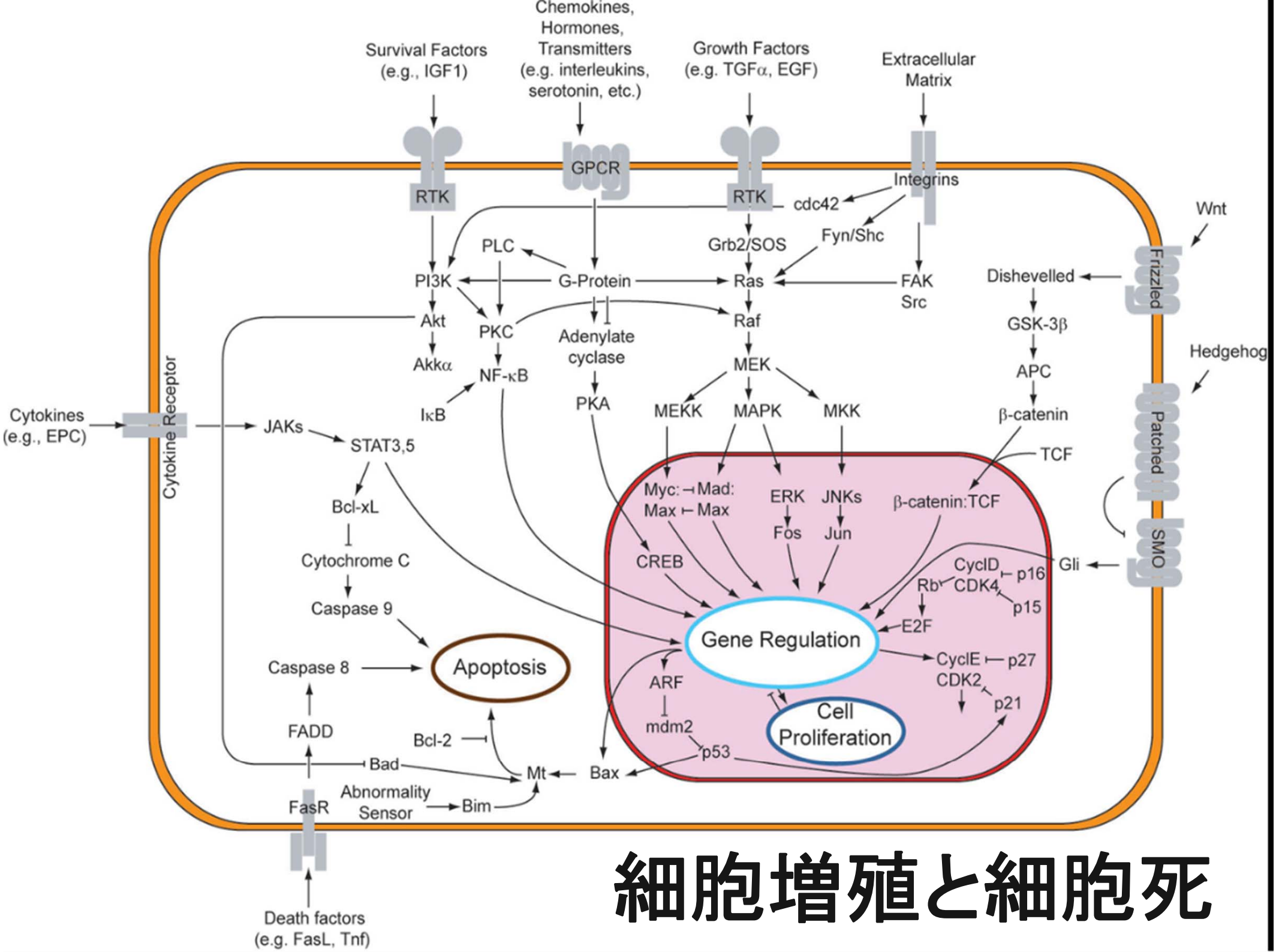
分子標的薬イマチニブの作用機序



NEJM, Vol.344, No.14

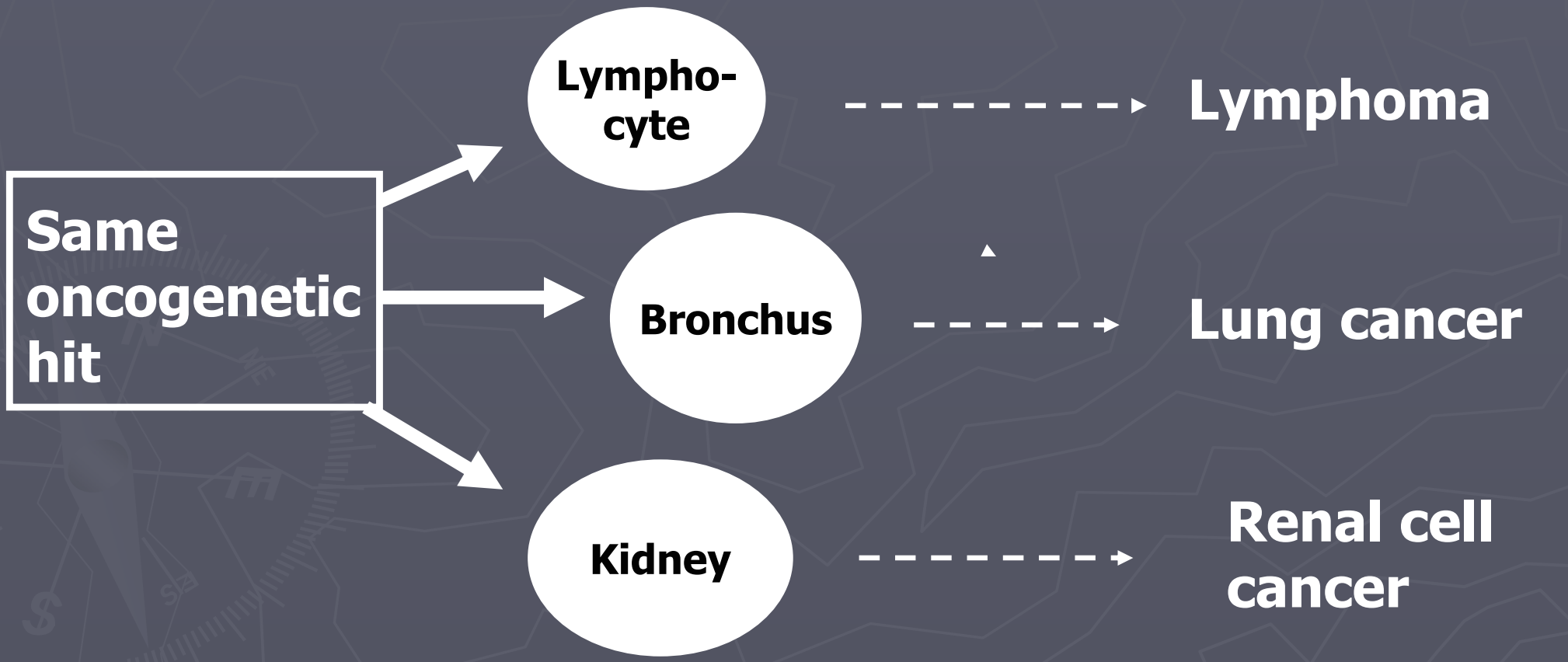
飲む薬イマチニブによる慢性骨髄性白血病の治療成績




Survival Factors
(e.g., IGF1)
Chemokines,
Hormones,
Transmitters
(e.g. interleukins,
serotonin, etc.)
Growth Factors
(e.g. TGFα, EGF)
Extracellular
Matrix
RTK
GPCR
RTK
Integrins
cdc42
Fyn/Shc
Grb2/SOS
PLC
PI3K
G-Protein
Ras
FAK
Src
Wnt
Dishevelled
Frizzled
GSK-3β
APC
β-catenin
TCF
Hedgehog
Patched
SMO
Gli
Akt
PKC
Adenylate
cyclase
Raf
Akkα
NF-κB
IκB
MEK
PKA
MEKK
MAPK
MKK
Cytokines
(e.g., EPC)
Cytokine Receptor
JAKs
STAT3,5
Bcl-xL
Cytochrome C
Caspase 9
Caspase 8
Apoptosis
FADD
Bcl-2
Bad
Mt
Bax
FasR
Abnormality
Sensor
Bim
Death factors
(e.g. FasL, Tnf)
Myc: ⊣ Mad:
Max ⊢ Max
ERK
JNKs
Fos
Jun
β-catenin:TCF
CREB
CyclD
Rb
CDK4
p16
p15
E2F
Gene Regulation
CyclE
p27
CDK2
p21
ARF
mdm2
p53
Cell
Proliferation

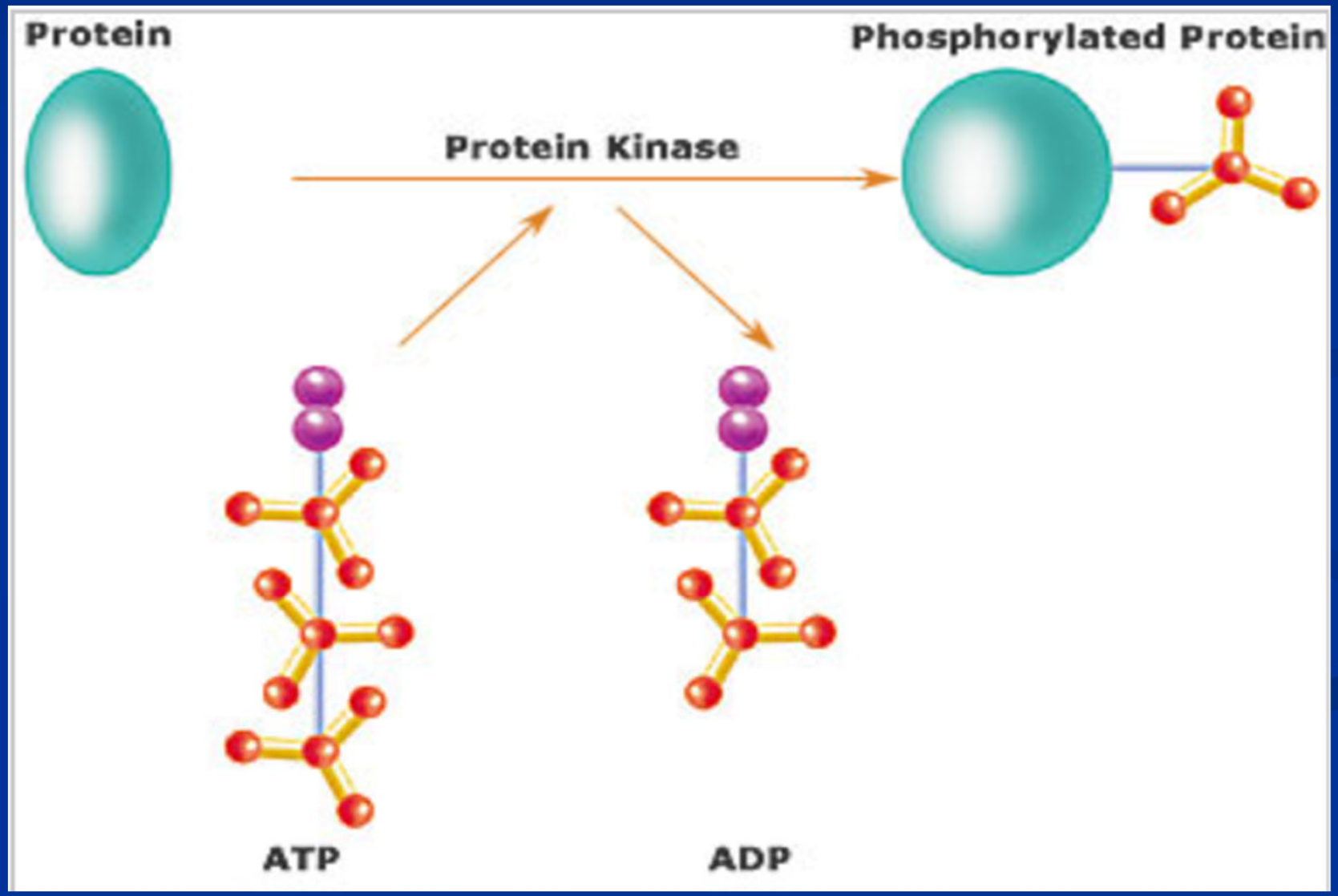
細胞増殖と細胞死

同じ遺伝子異常が
異なる種類のがんを起こす



Protein Kinase プロテインキナーゼ

- タンパク質分子にリン酸基を付加する（リン酸化する）酵素



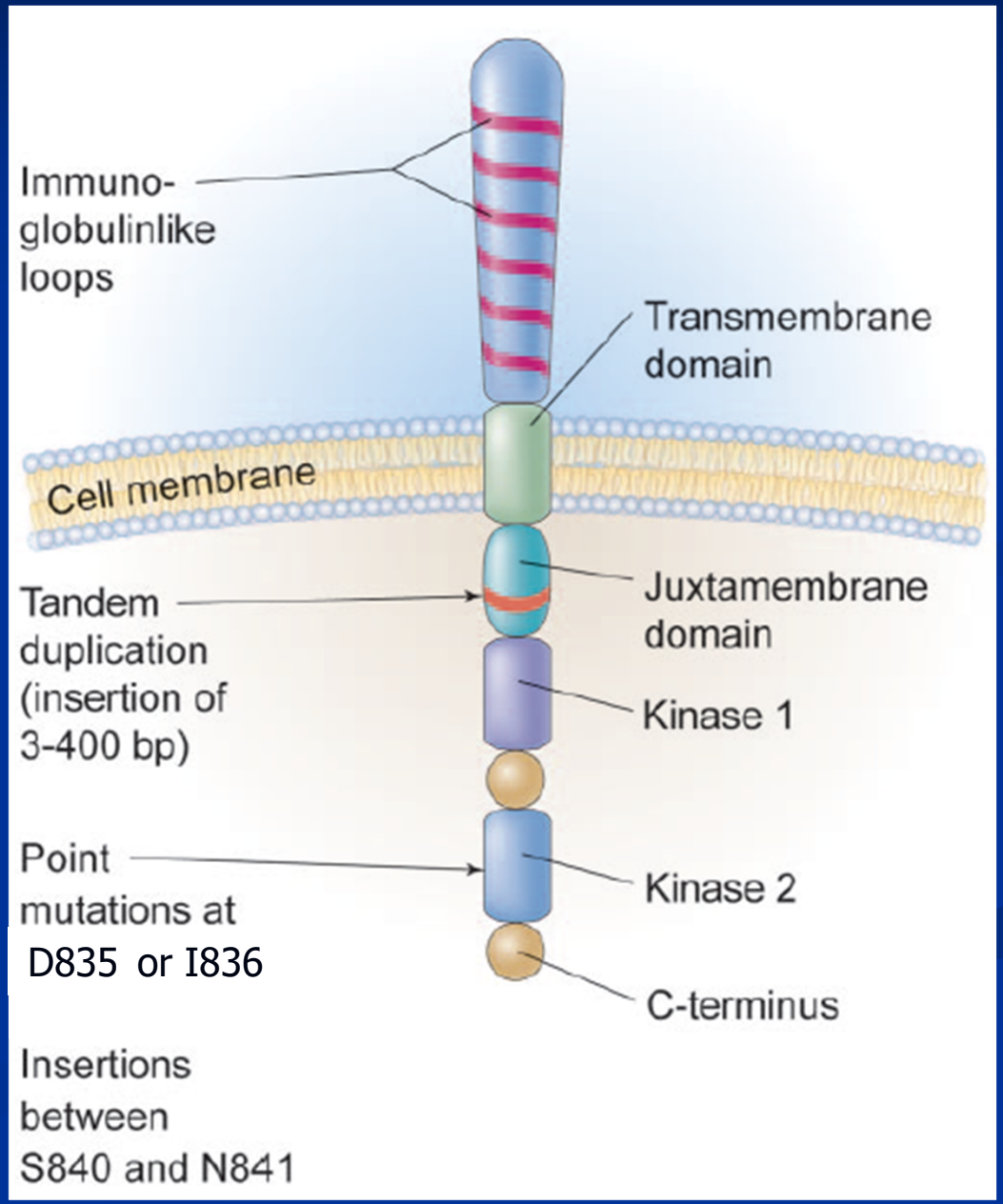
Protein Kinase
プロテインキナーゼ

- 細胞内の30%ものタンパク質が protein kinase による変化を受け、細胞の増殖・分化などに関わる信号の伝達に重要な役割を果たす。
- Protein kinase はアミノ酸のうち、主にセリン、スレオニン、チロシン残基をリン酸化する。 protein kinase がリン酸化するアミノ酸の99%以上はセリン、スレオニンである（セリン/スレオニンキナーゼ）。
- しかし、0.1%に満たないチロシンのリン酸化（チロシンキナーゼ）の方が生物学的に重要なケースが多い。

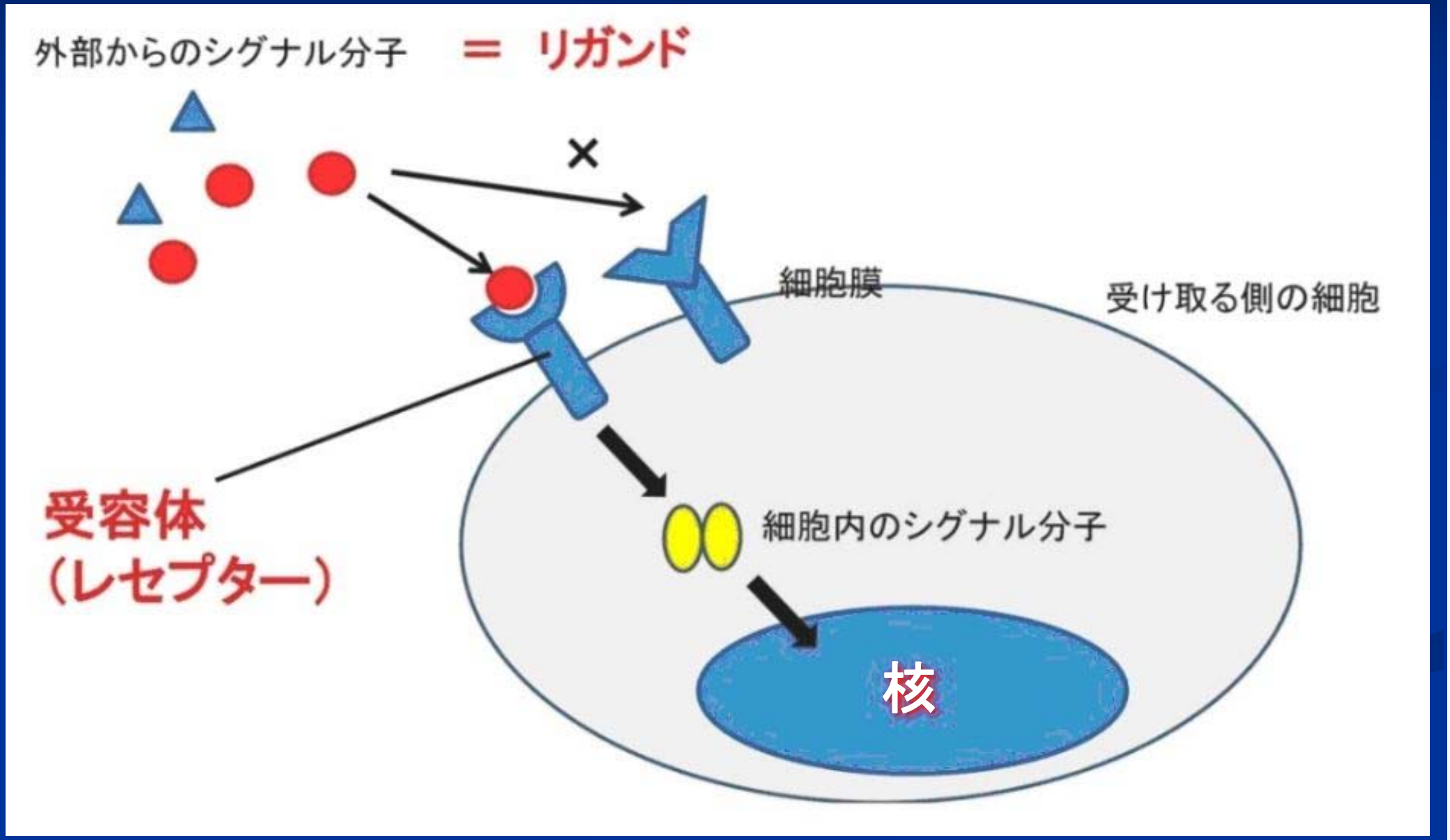
Tyrosine Kinase チロシンキナーゼ

- 少なくとも90種類のTK（チロシンキナーゼ）がある
- 受容体型 TK 58種類
- 非受容体型 TK 32種類

AML細胞の FLT3

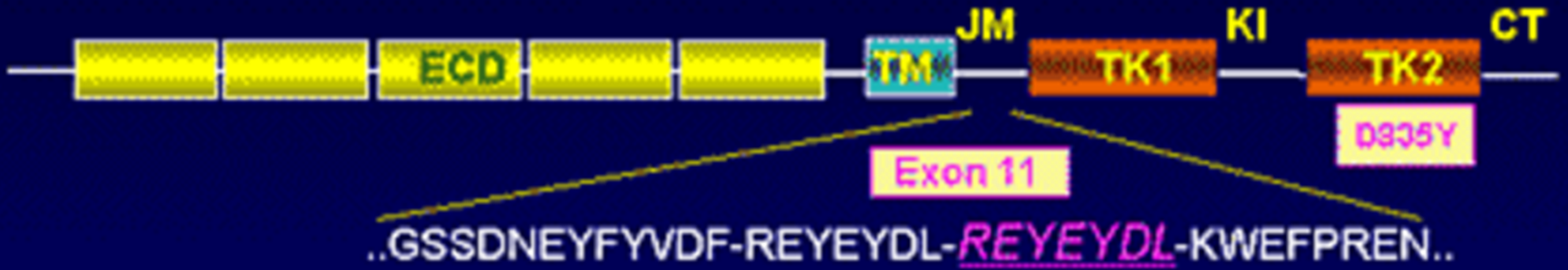


細胞膜受容体（レセプター）



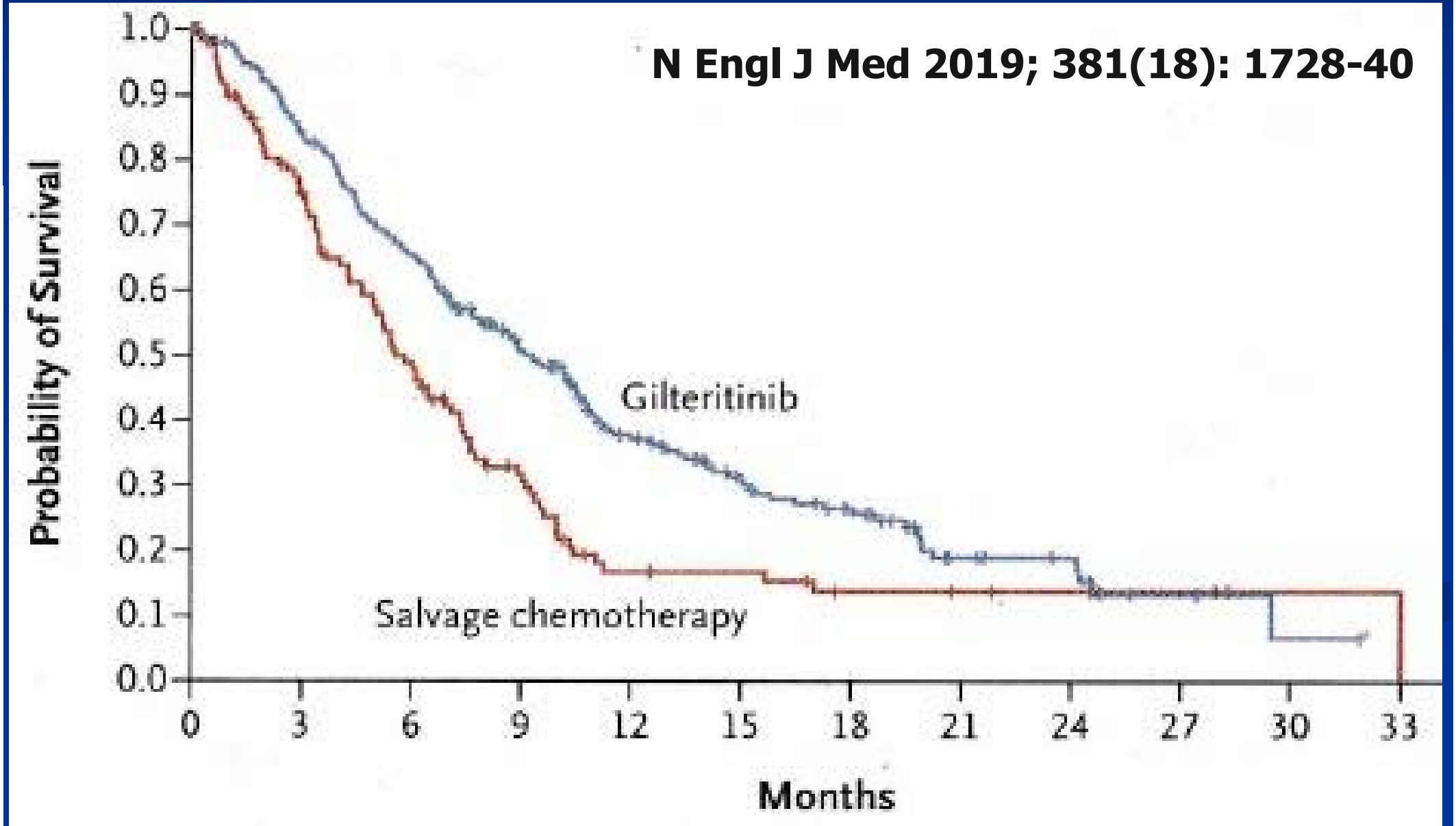
FLT3 in AML

acute 急性
myeloid 骨髄性
leukemia 白血病



- FLT3は80%以上のAML患者で発現している
- AML患者の半数でFLT3の過剰発現を認める
- 25-30%の患者で、7-33個のアミノ酸のinternal tandem duplication (ITD) がFLT3のJMドメインに起こる
- TK2ドメインの点突然変異D835が7%の患者で起こる

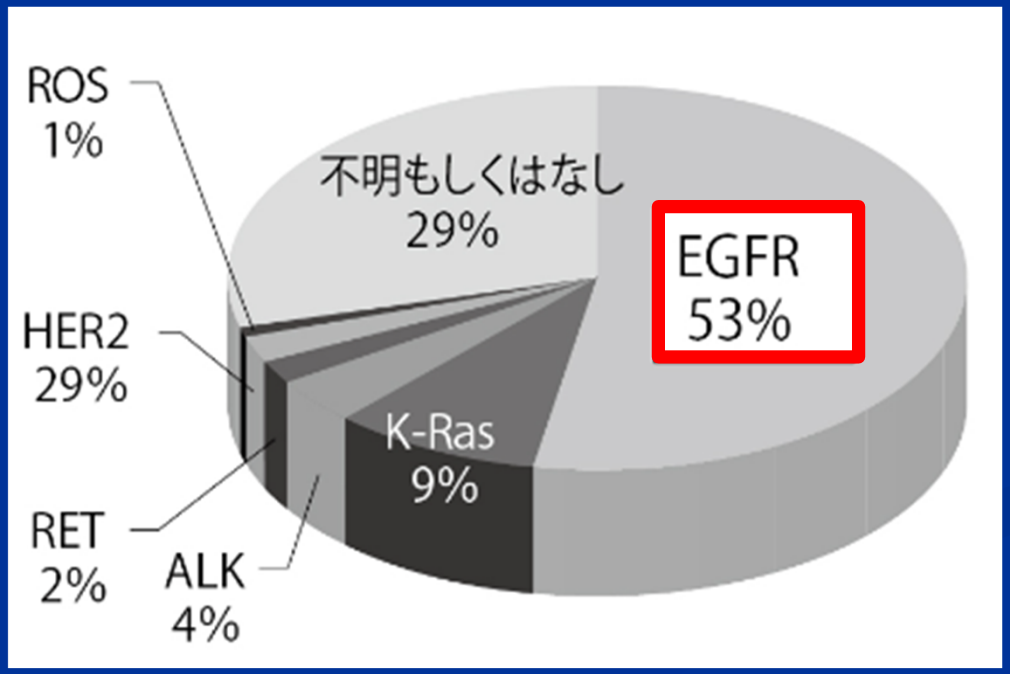
再発または治療抵抗性の FLT3変異 AMLに対する gilteritinib (FLT3 阻害薬) の成績



N Engl J Med 2019; 381(18): 1728-40

肺がん

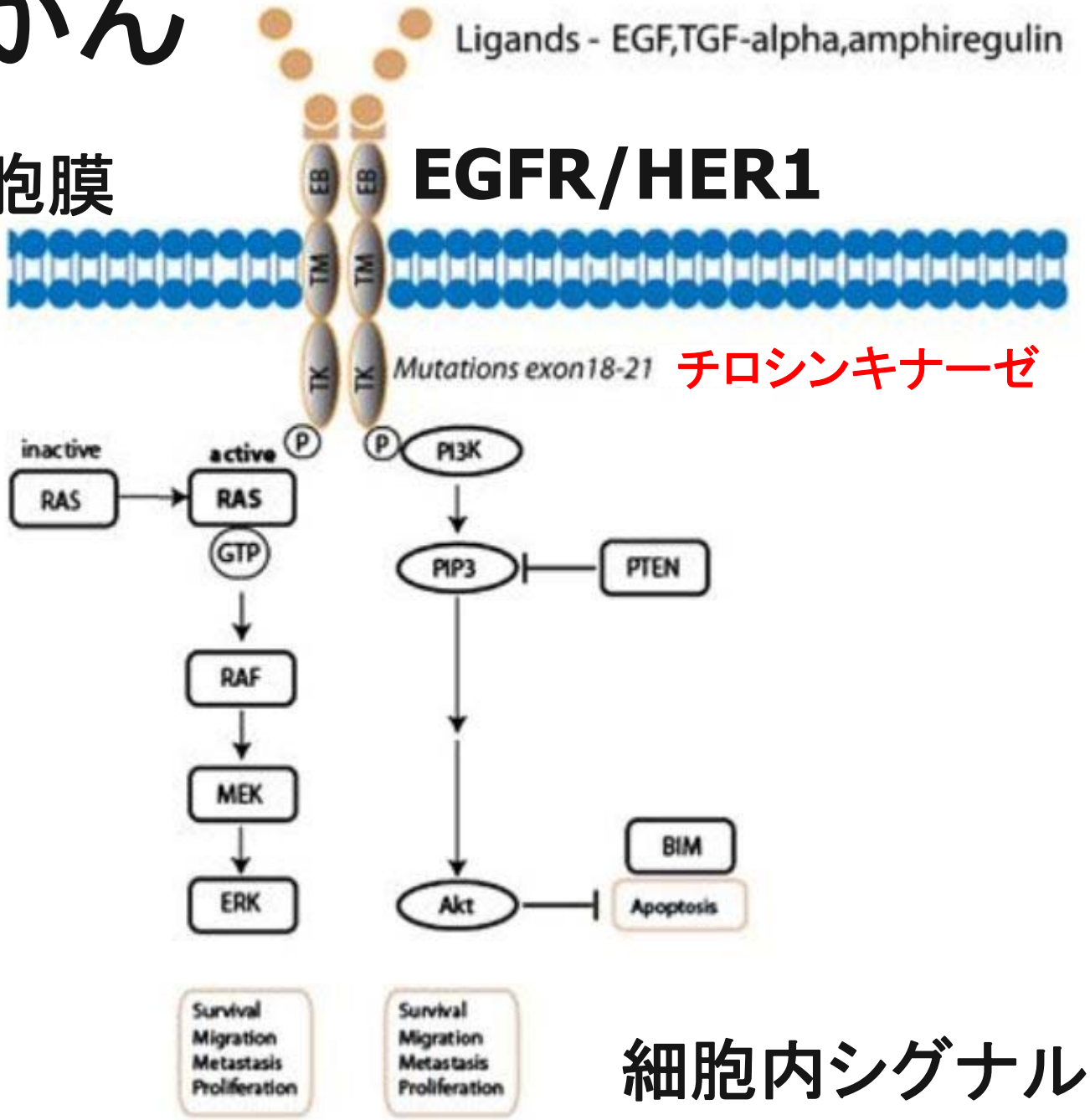
1）小細胞がん		10－15%
2）非小細胞がん	扁平上皮がん	25－30%
	腺がん	50－60%
	大細胞がん	5%



腺がんの遺伝子異常

肺がん全体の3割が
EGFR 遺伝子変異

肺がん



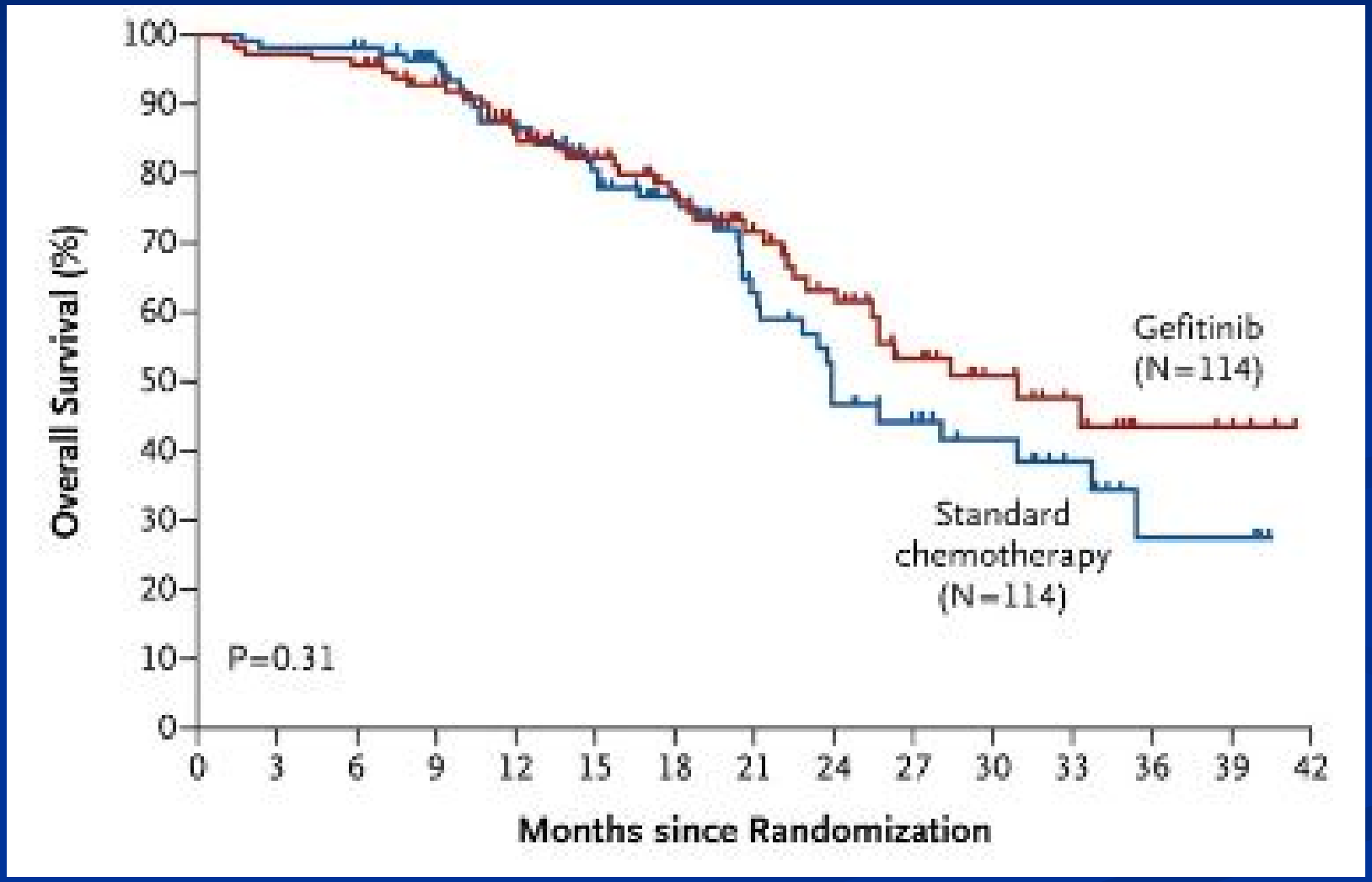
細胞内シグナル伝達

EGFR: epidermal growth factor receptor

上皮成長因子受容体

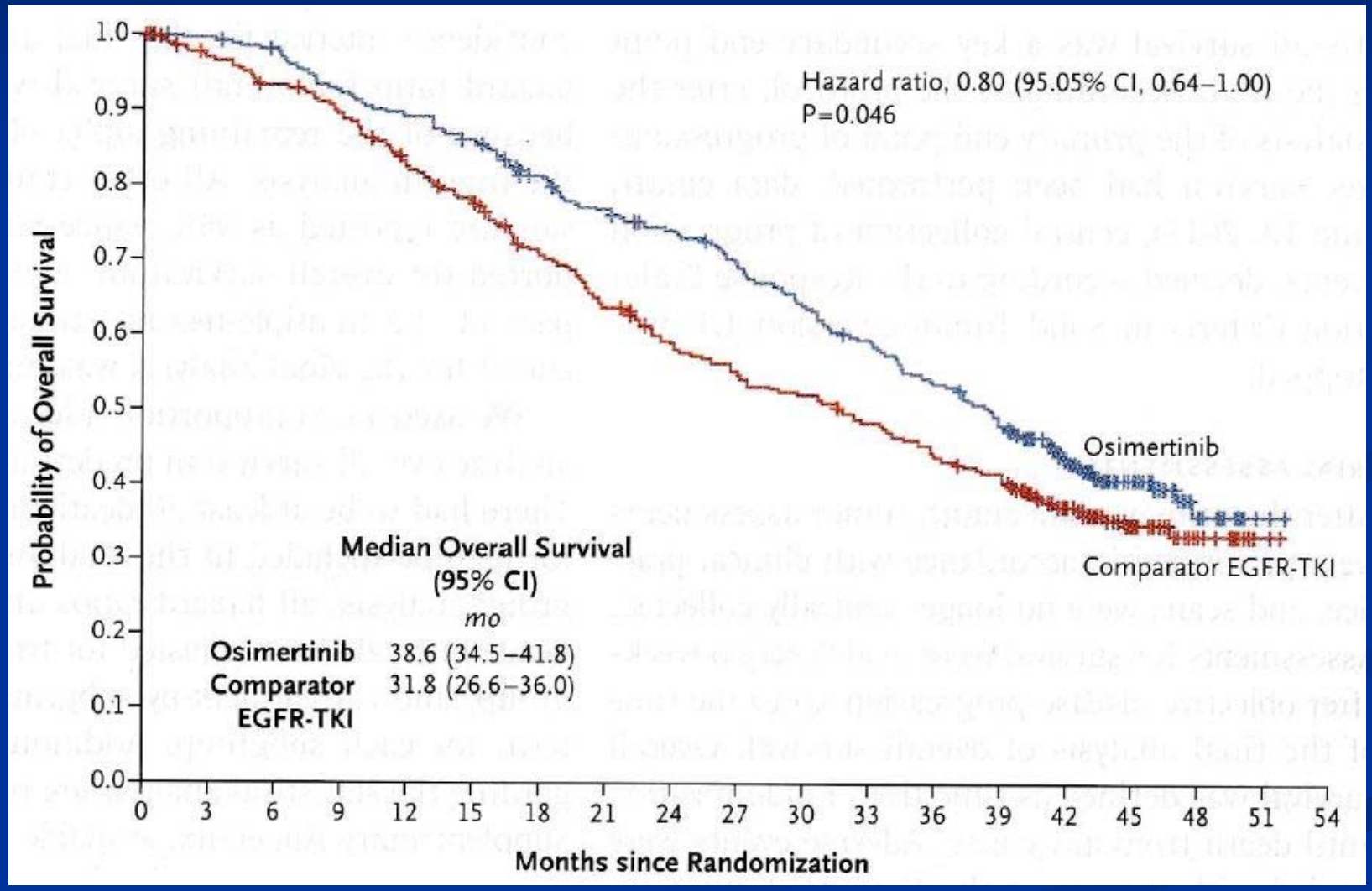
EGFRチロシンキナーゼ阻害薬

Gefitinib (Iressa®)、Erlotinib (Tarceva®)



未治療進行期**NSCLC**　N Engl J Med 2010;362:2380

改良型EGFRチロシンキナーゼ阻害薬　osimertinib



未治療進行期NSCLC　N Engl J Med 2020;382:41

乳がんのHER2

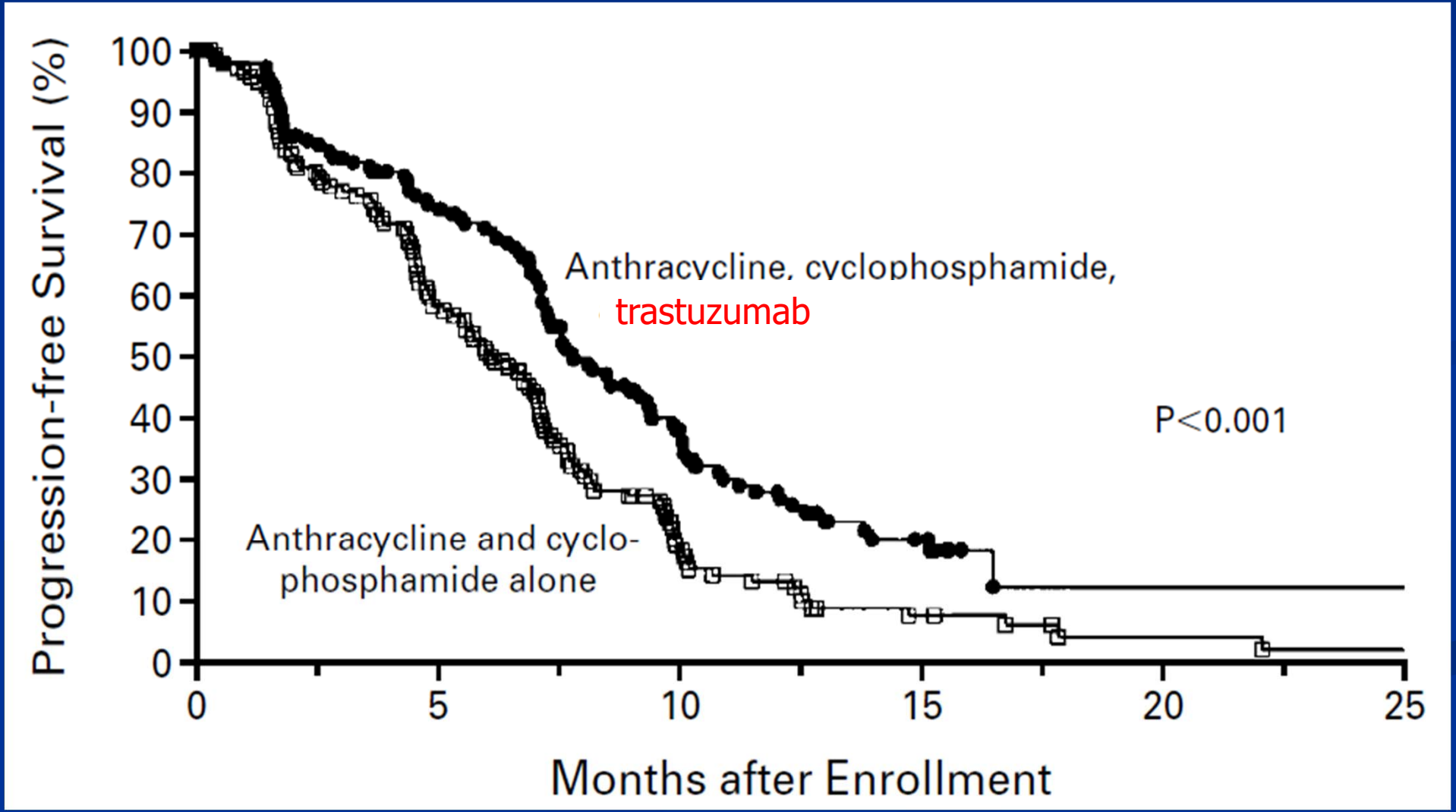
- human epidermal growth factor receptor 2
- EGFR2 とも呼ばれる
- 受容体型チロシンキナーゼ
- 約25%の乳がんで過剰発現している
- 過剰発現していると予後不良
- このレセプターに対するモノクローナル抗体

  trastuzumab (Herceptin®),

  pertuzumab (Perjeta®)

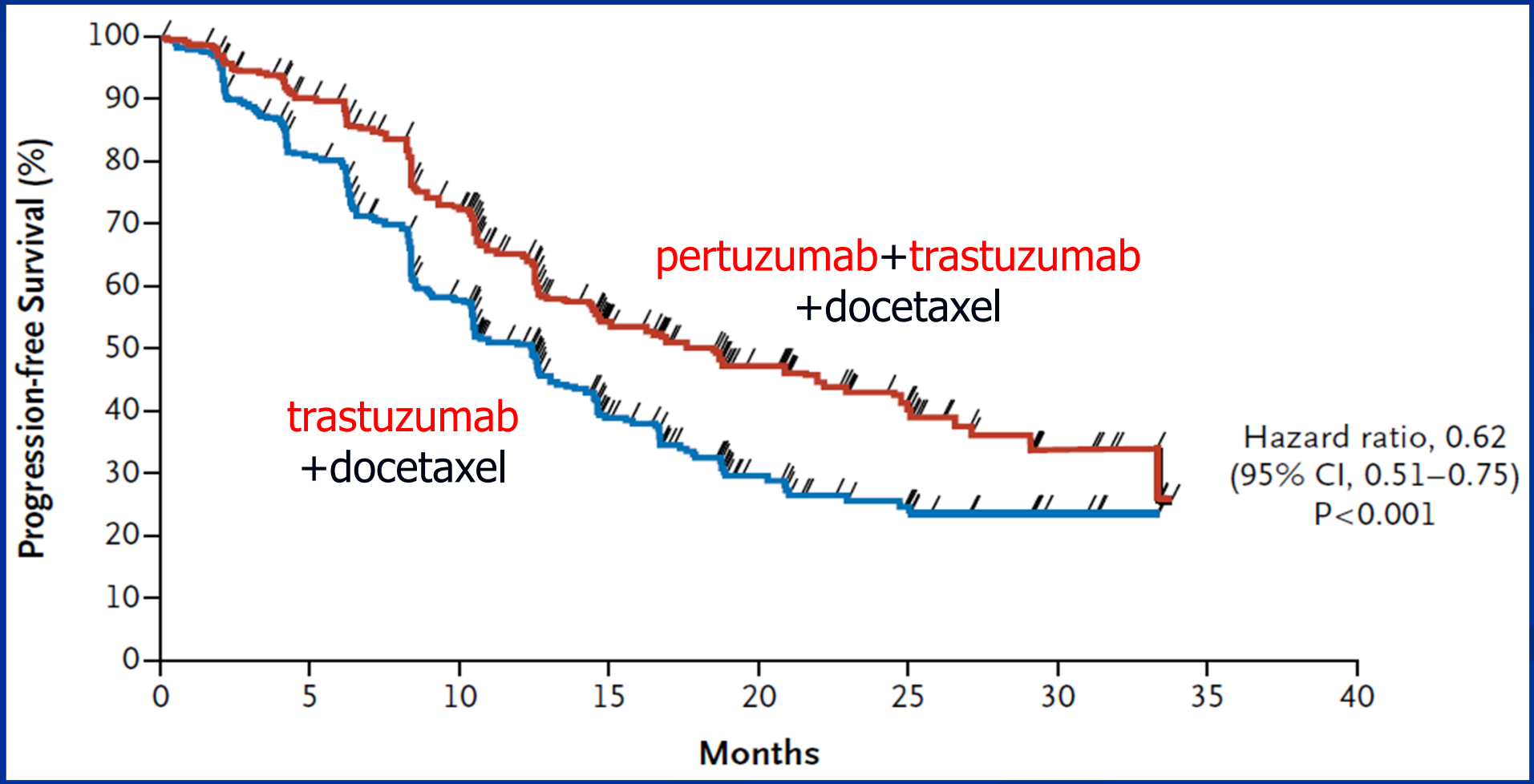
HER2陽性乳がんに対する抗体療法

N Engl J Med 2001;344:783-792

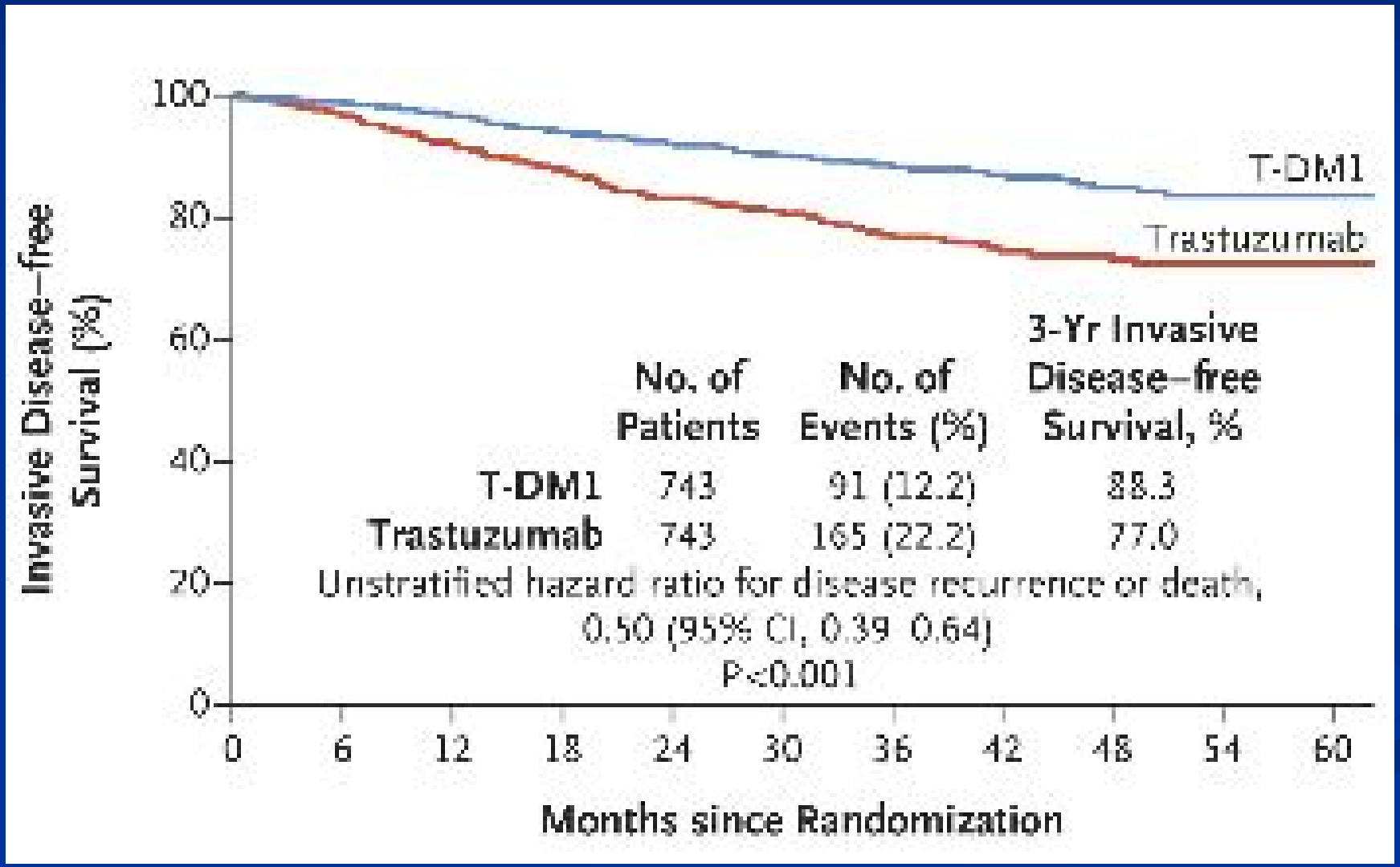


HER2陽性乳がんに対する抗体療法

N Engl J Med 2012;366:109-119

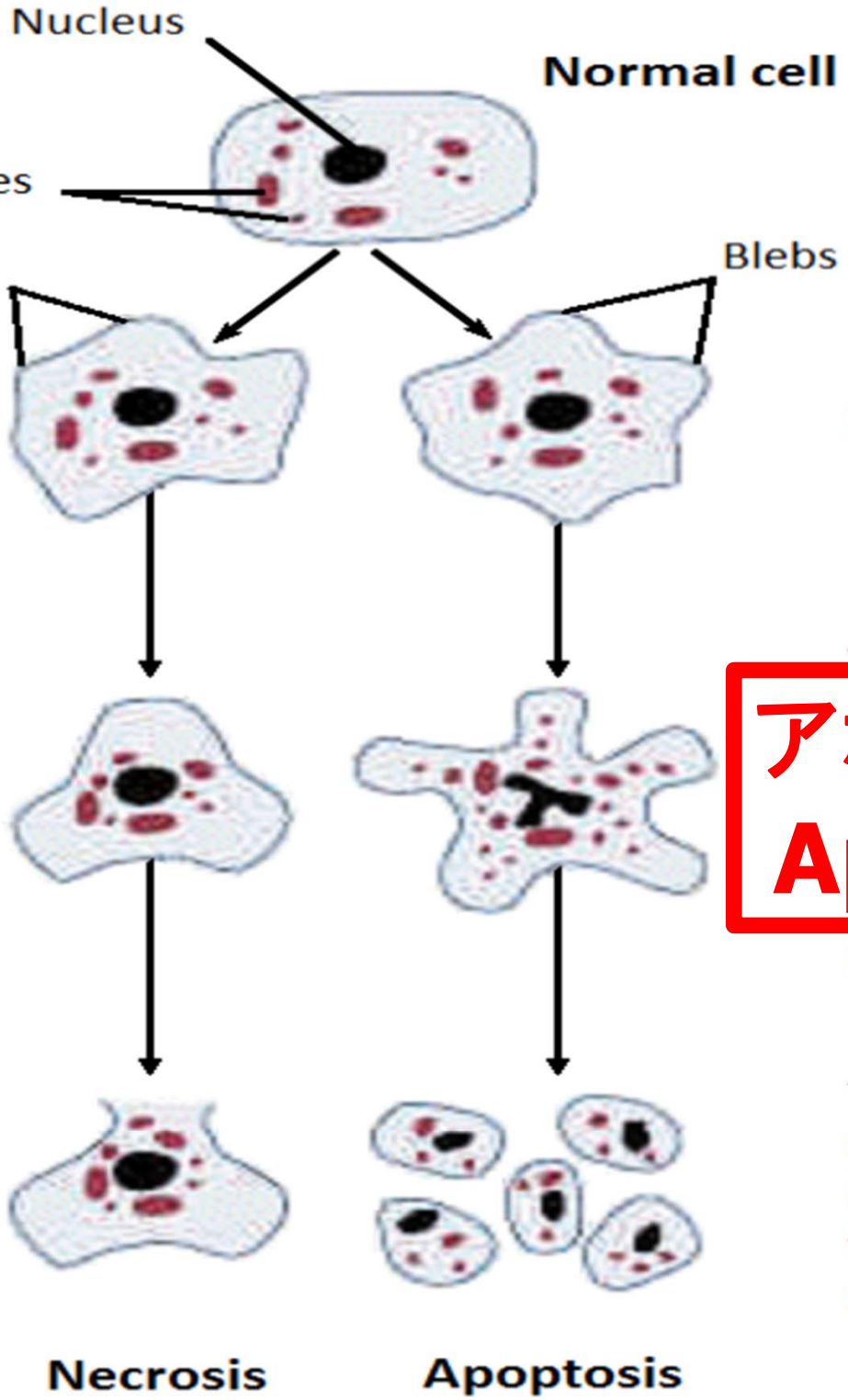


毒素が付いた抗体による残存病変の治療



N Engl J Med 2019;380:617

細胞死



ネクローシス
壊死
Necrosis

アポトーシス
Apoptosis

Apoptosis

アポトーシス

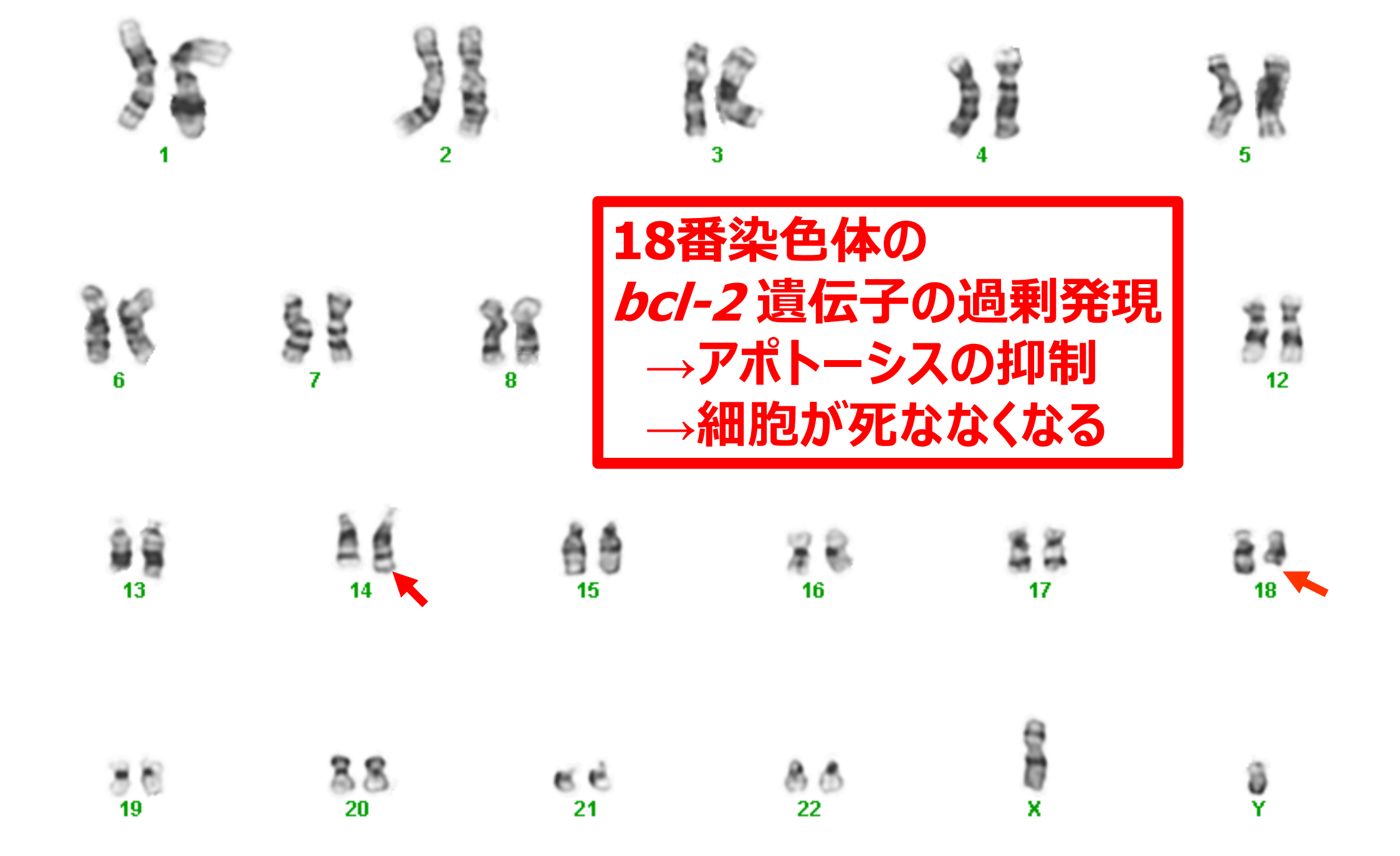
apo　離れる

ptosis　**落ちる**

木の葉がパラパラと落ちる

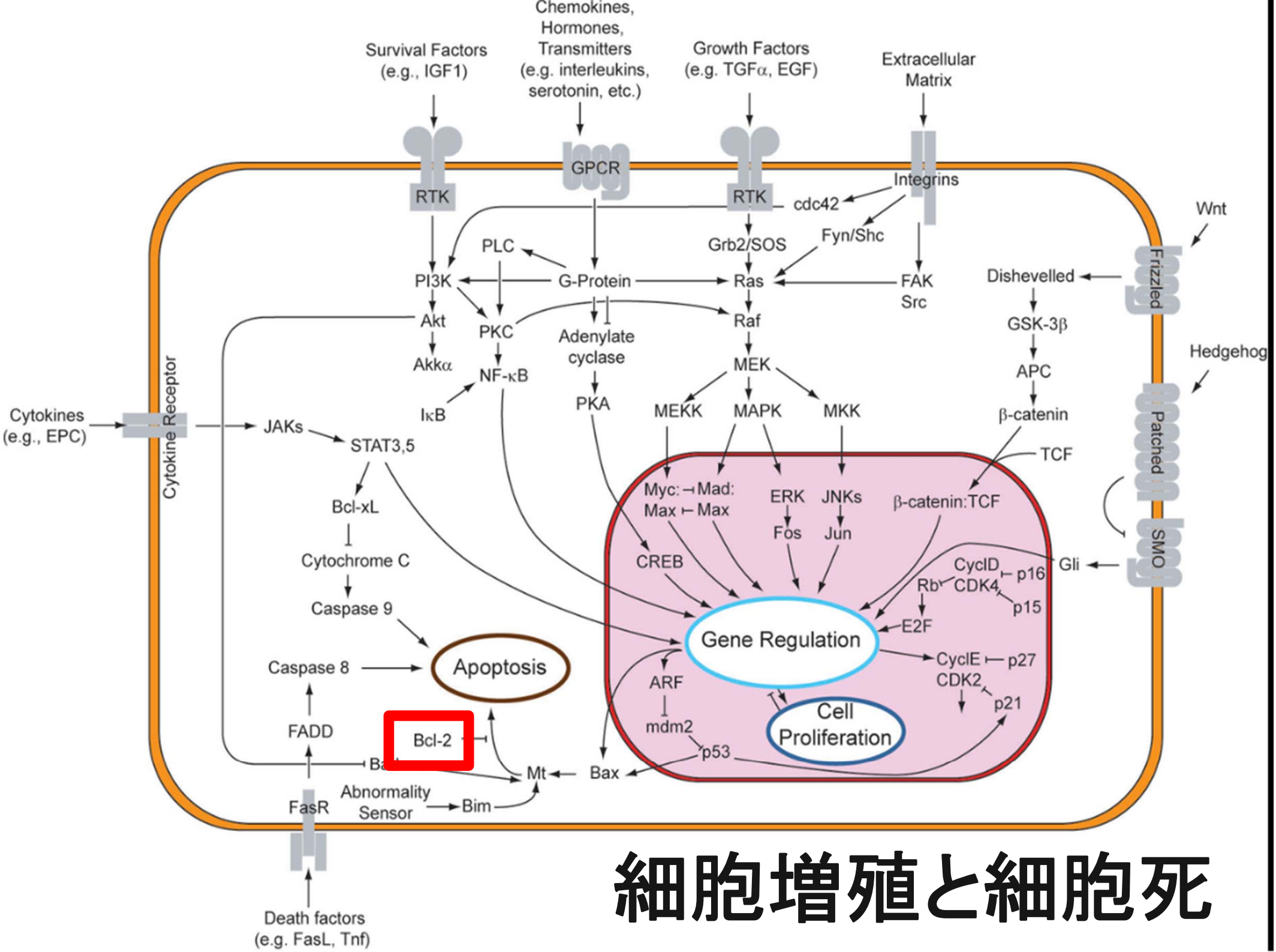
オタマジャクシの尾がなくなってカエルになる

Programmed cell-death



18番染色体の
***bcl-2*遺伝子の過剰発現**
→アポトーシスの抑制
→細胞が死なくなる

濾胞性リンパ腫　t(14;18)(q32;q21)

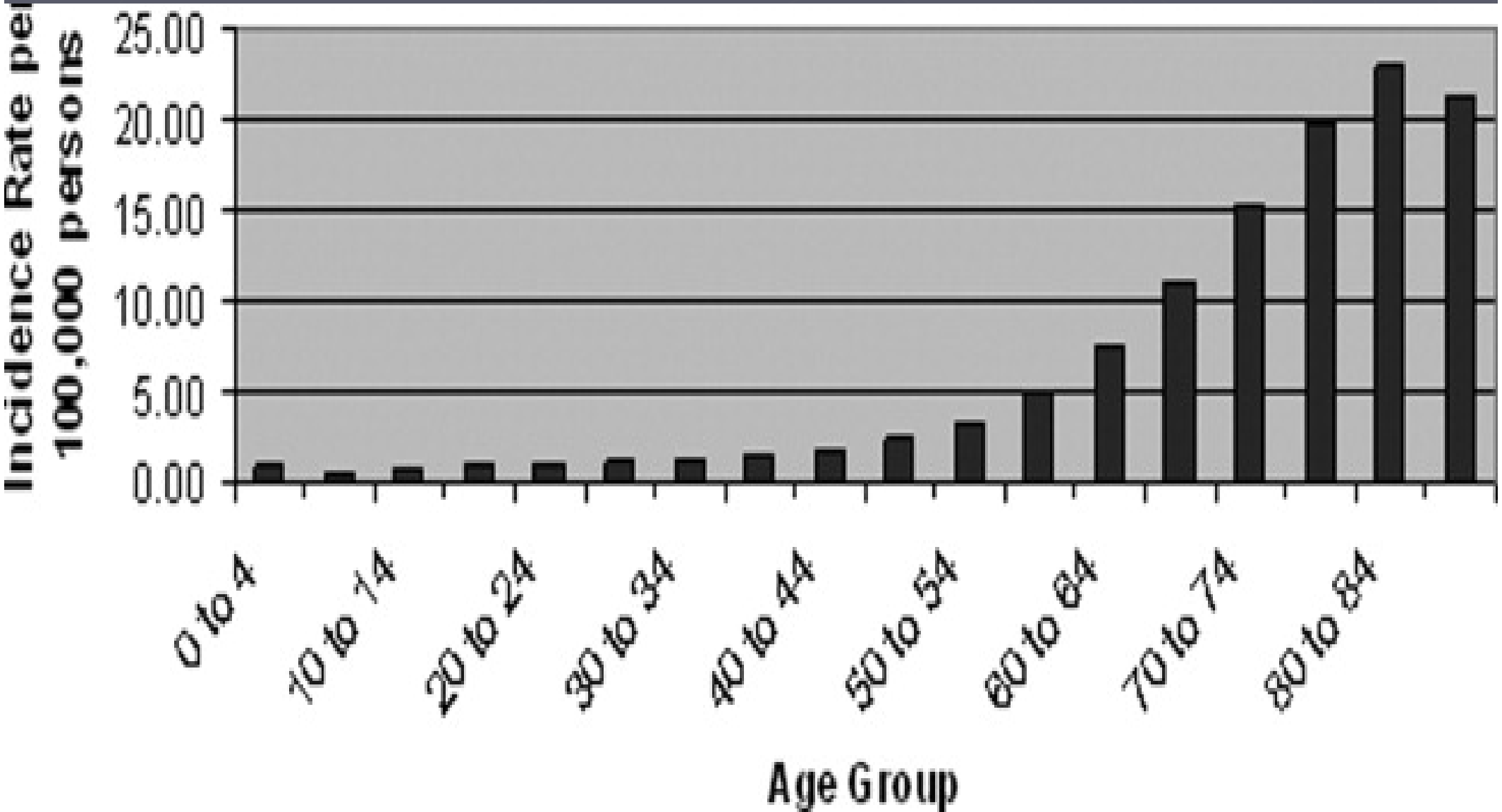

Survival Factors
(e.g., IGF1)
Chemokines,
Hormones,
Transmitters
(e.g. interleukins,
serotonin, etc.)
Growth Factors
(e.g. TGFα, EGF)
Extracellular
Matrix
RTK
GPCR
RTK
Integrins
cdc42
Wnt
Fyn/Shc
Grb2/SOS
PLC
PI3K
G-Protein
Ras
FAK
Src
Dishevelled
Frizzled
Akt
PKC
Adenylate
cyclase
Raf
GSK-3β
Hedgehog
Akkα
NF-κB
MEK
APC
Cytokines
(e.g., EPC)
Cytokine Receptor
IκB
PKA
MEKK
MAPK
MKK
β-catenin
JAKs
STAT3,5
TCF
Patched
Myc: ⊣ Mad:
Max ⊢ Max
ERK
JNKs
β-catenin:TCF
Bcl-xL
Fos
Jun
SMO
CREB
Gli
Cytochrome C
CyclD
p16
Rb
CDK4
p15
Caspase 9
E2F
Gene Regulation
Caspase 8
Apoptosis
CyclE
p27
ARF
CDK2
p21
FADD
Bcl-2
mdm2
Cell
Proliferation
Mt
Bax
p53
FasR
Abnormality
Sensor
Bim
Death factors
(e.g. FasL, Tnf)

細胞増殖と細胞死

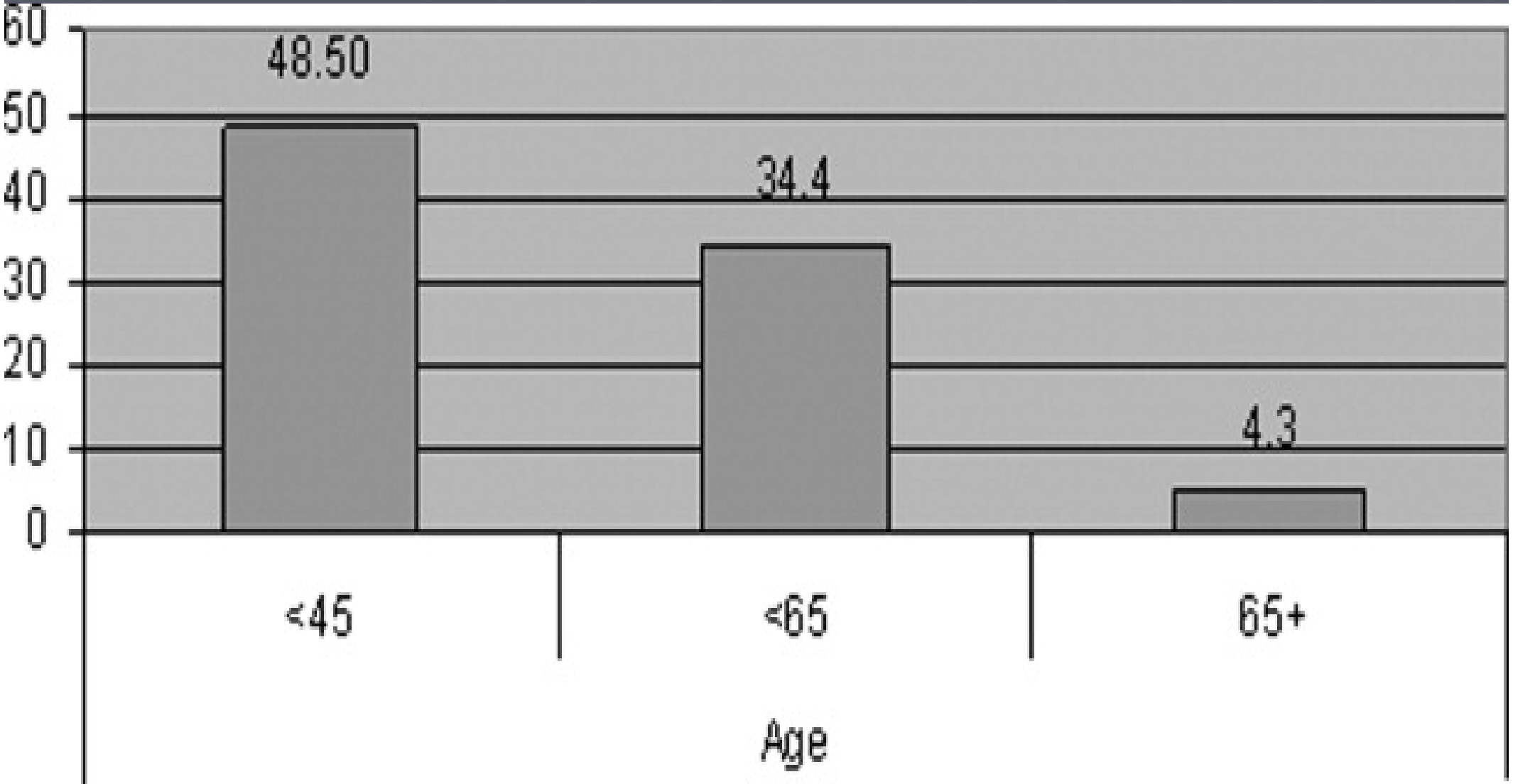
Bcl-2 の過剰発現

- 非ホジキンリンパ腫
- 白血病
- 多発性骨髄腫
- 腺癌 (前立腺癌、大腸癌、胃癌、肺癌など)
- 扁平上皮癌
- 小細胞がん
- 神経芽腫
- 肉腫

年齢別の急性骨髄性白血病の発生頻度
米国　2000-2003年



発病5年後の急性骨髄性白血病の年齢別生存率　米国 1996-2002年

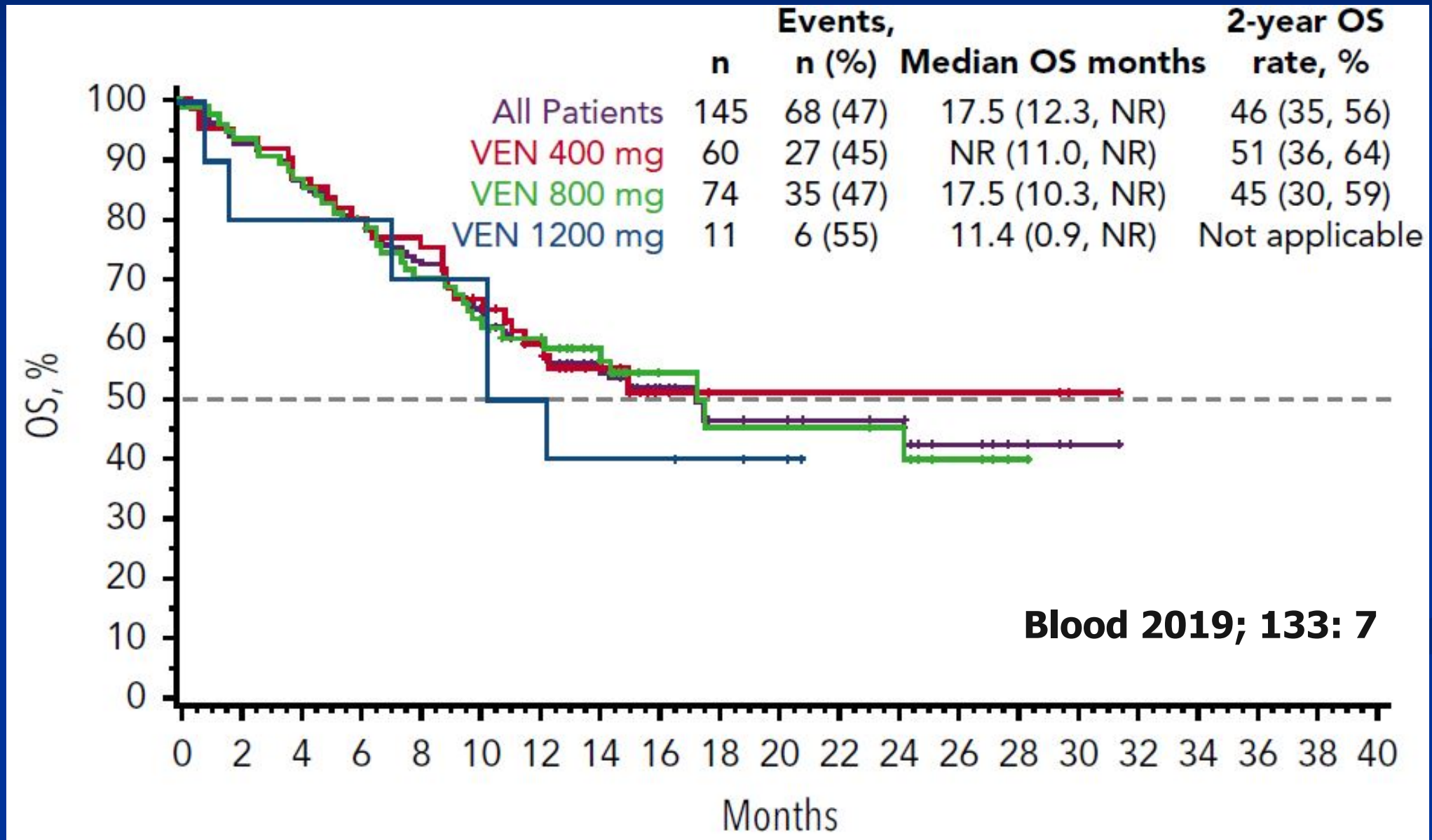


こういう治療をすると

venetoclax + hypomethylating agent 低（脱）メチル化薬

高齢者の急性骨髄性白血病(AML)も治るのではないか

65歳以上の未治療AMLに対する venetoclax + hypomethylating agent



Blood 2019; 133: 7

がん発症の遺伝的素因

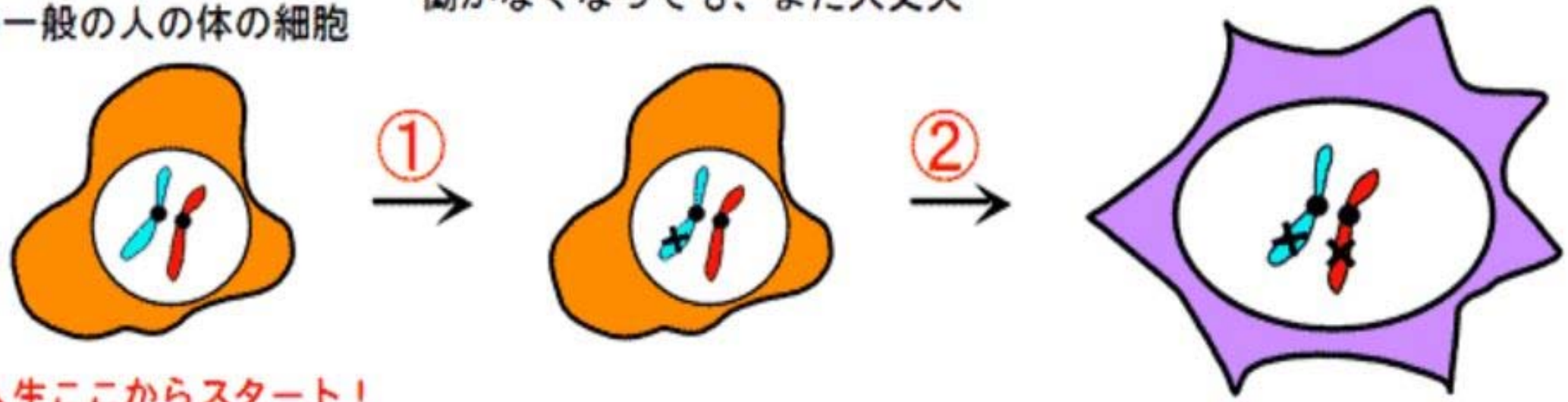
- 遺伝性腫瘍　家族性腫瘍　がんのなかの 5-10 %
- がん抑制遺伝子（体の細胞ががんになるのを防ぐ働き）
- この遺伝子に変異があるとがんになる
- 常染色体優性遺伝
- 発生するがんの種類
- 　大腸がん、乳がん、卵巣がん、骨軟部肉腫、皮膚がん、ウイルムス腫瘍、脳腫瘍、網膜芽細胞腫、多発性内分泌腫瘍症
- 遺伝カウンセリング

がん抑制遺伝子の変異と遺伝性腫瘍

２つあるがん抑制遺伝子の片方が変化（変異）して、正しく働かなくなっても、まだ大丈夫

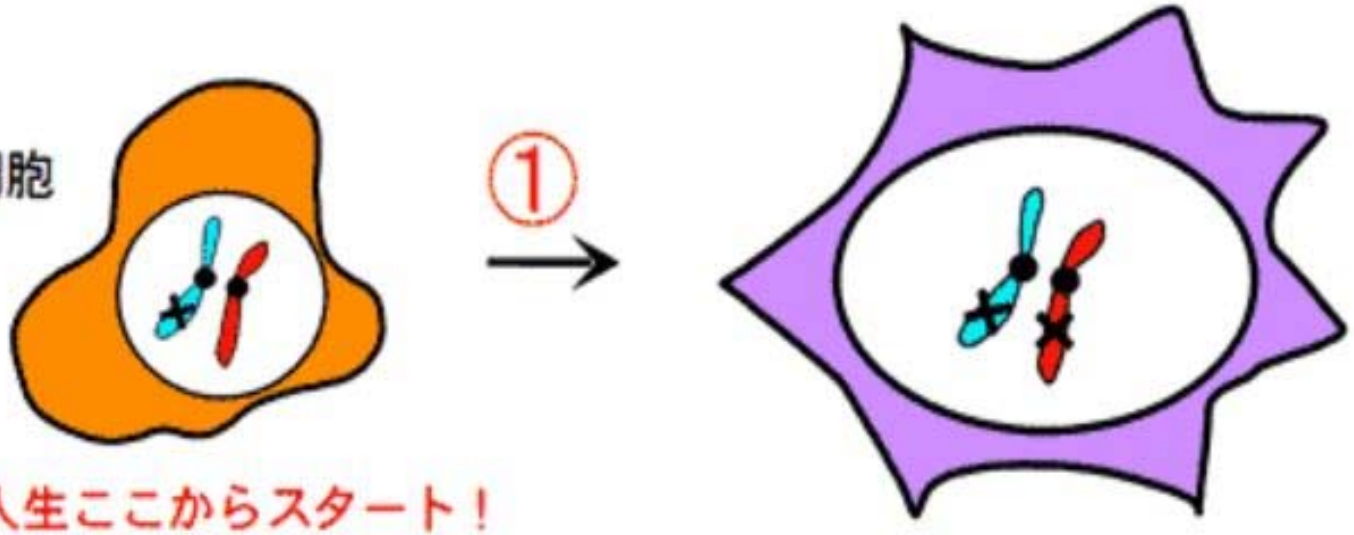
両方とも変異すると、その細胞はがんになる

一般の人の体の細胞



人生ここからスタート！

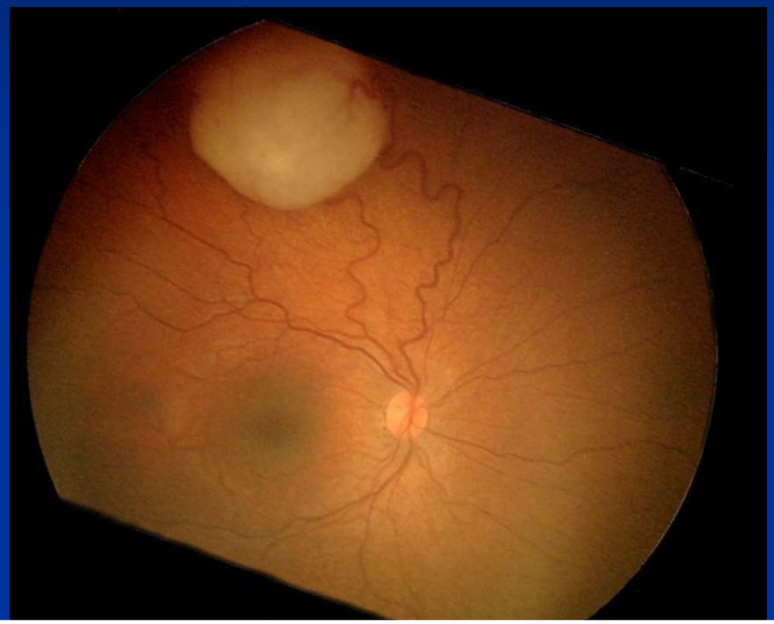
遺伝性腫瘍の患者さんの体の細胞



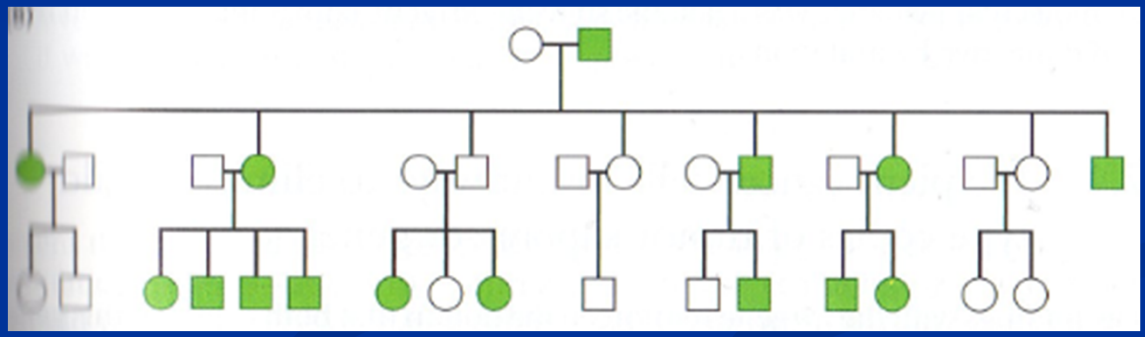
人生ここからスタート！

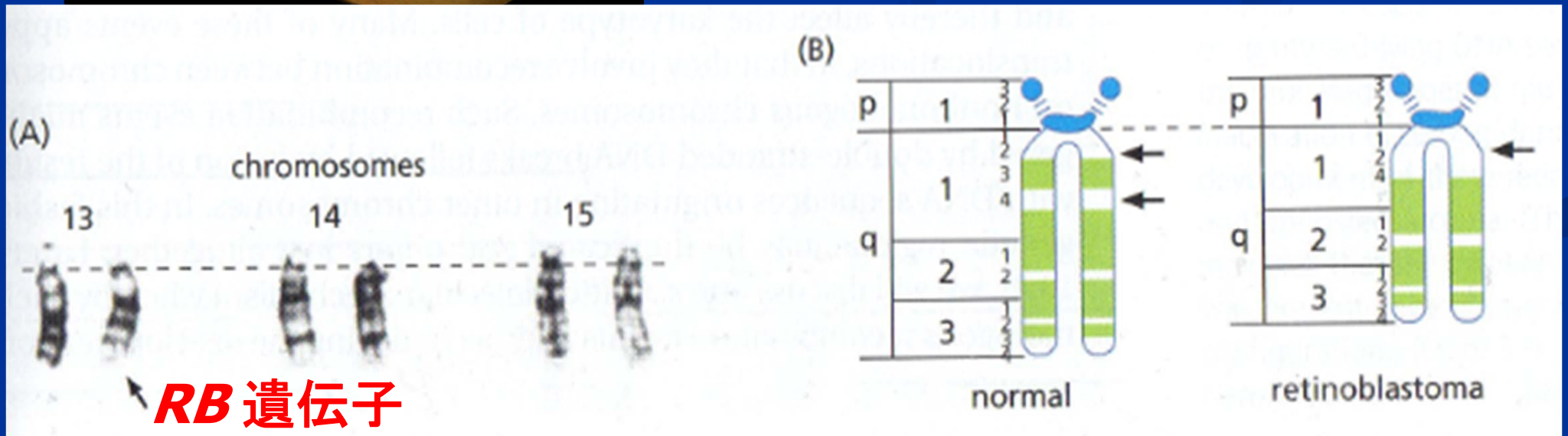
がん抑制遺伝子

Retinoblastoma 網膜芽細胞腫



眼球内に発生する悪性腫瘍
2～3歳ころまでに見られる





がん抑制遺伝子
Tumor suppressor gene

機能：細胞周期チェックポイント制御
転写因子制御
転写
DNA修復　など

RB　細胞周期の調節

p53　転写因子　Li-Fraumeni 症候群

BRCA1　DNA修復　家族性乳がん・卵巣がん

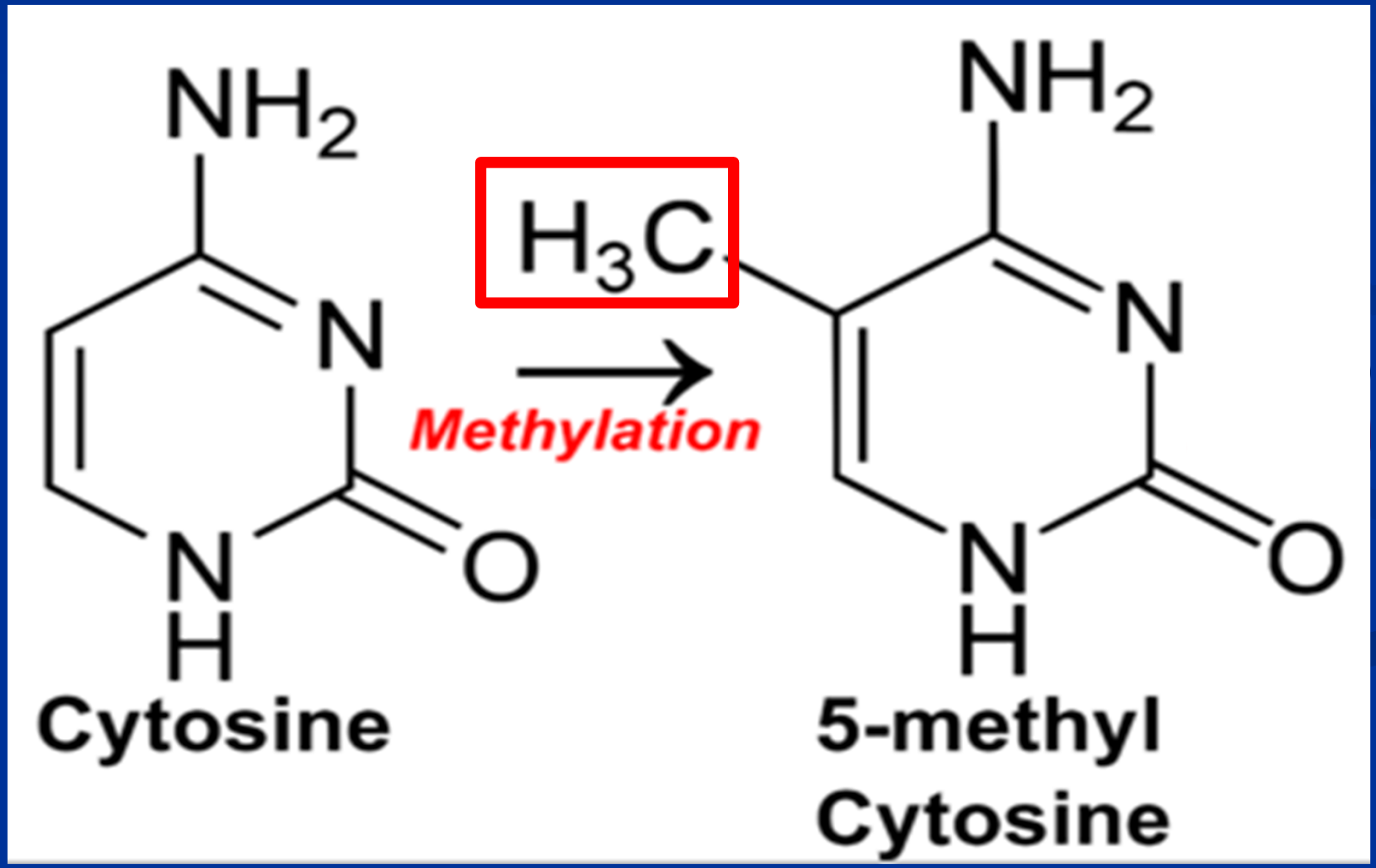
BRCA2　DNA修復　家族性乳がん・卵巣がん

などなど

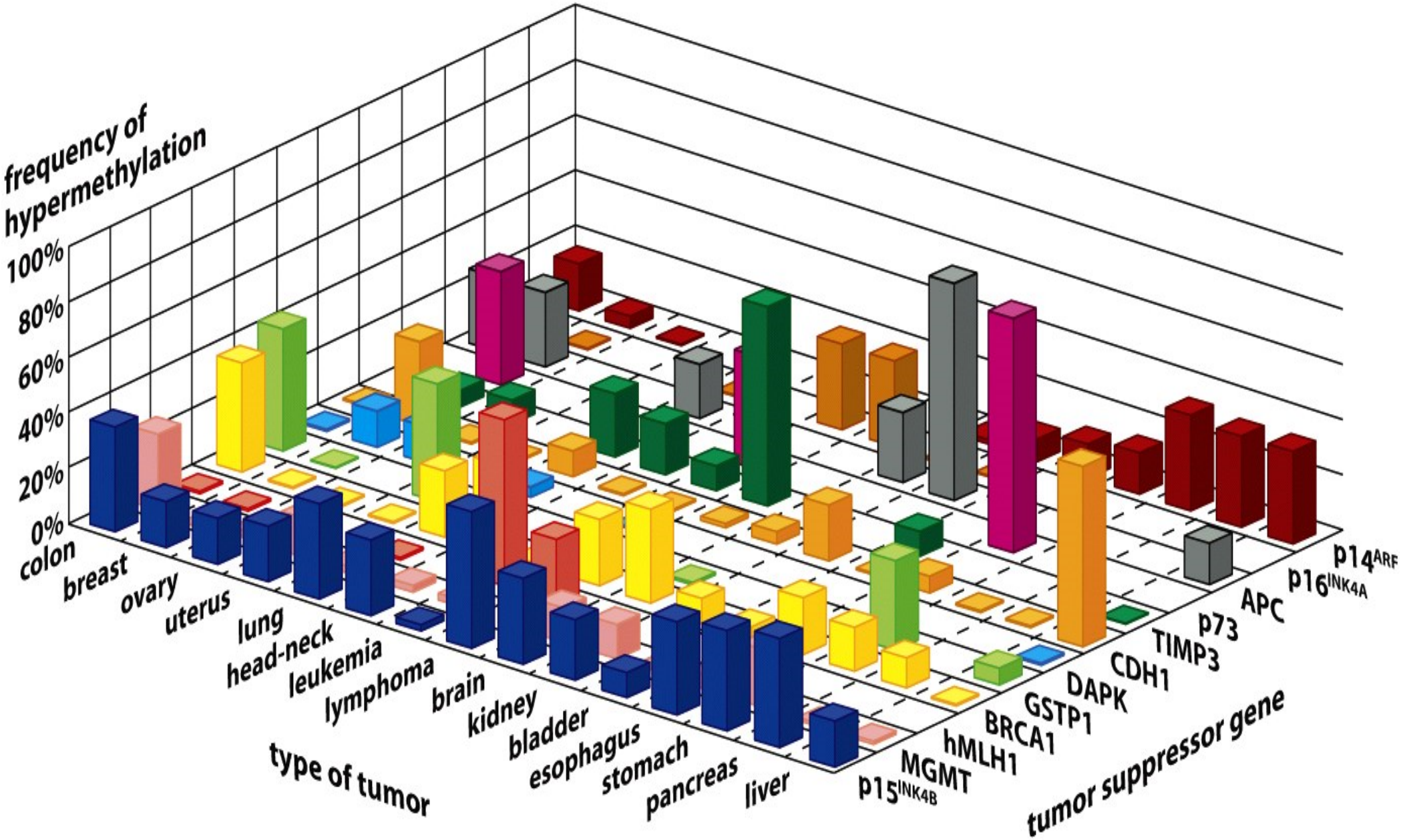
Angelina Jolie

乳癌と卵巣癌の発生が高くなるとされる遺伝子「BRCA1」に生まれつき変異があるとして、乳癌予防のために両乳腺を切除。さらに卵巣と卵管を切除。

がん抑制遺伝子 の プロモーター領域 に多い CpGアイランド の シトシン が メチル化 されると がん抑制遺伝子の転写は抑えられる

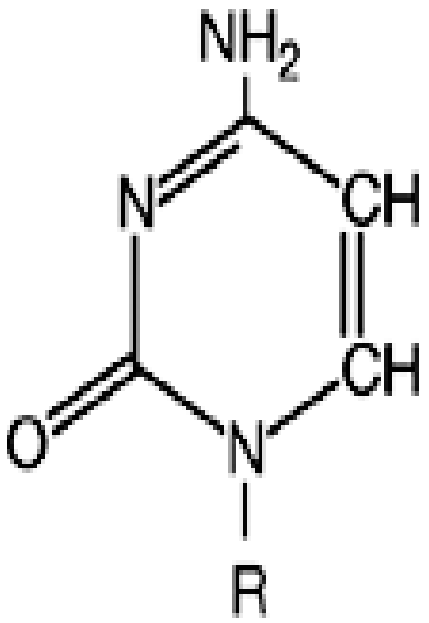


腫瘍細胞内のがん抑制遺伝子のメチル化

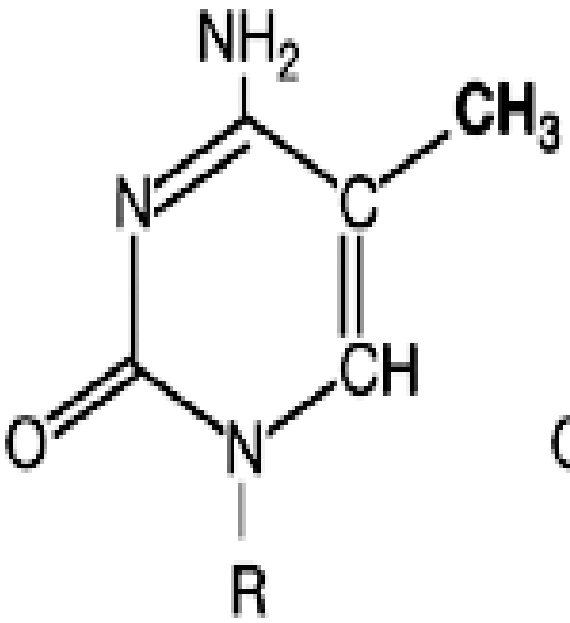


azacitidine
Vidaza®

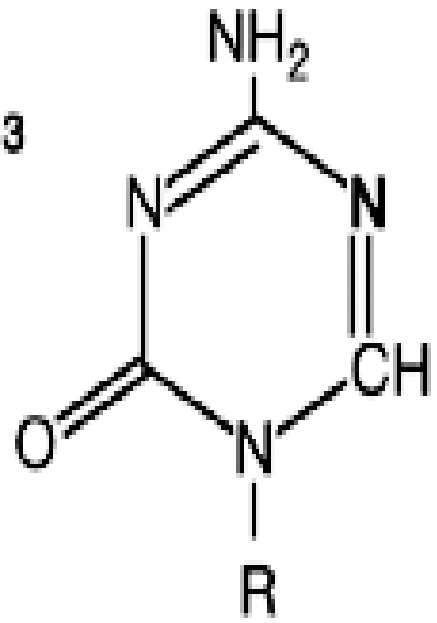
decitabine
Dacogen®



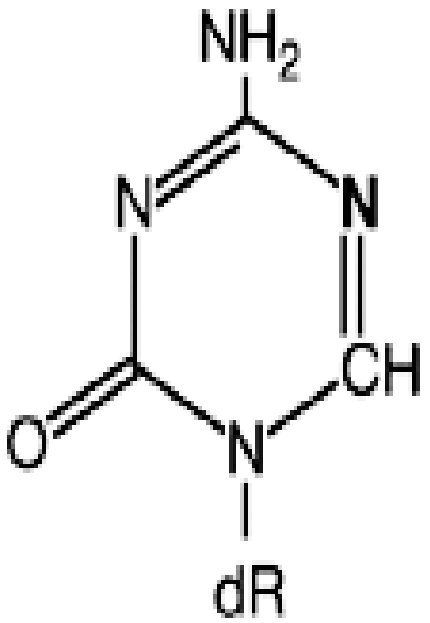
Cytidine



5-Methyl-
cytidine



5-Aza-
cytidine



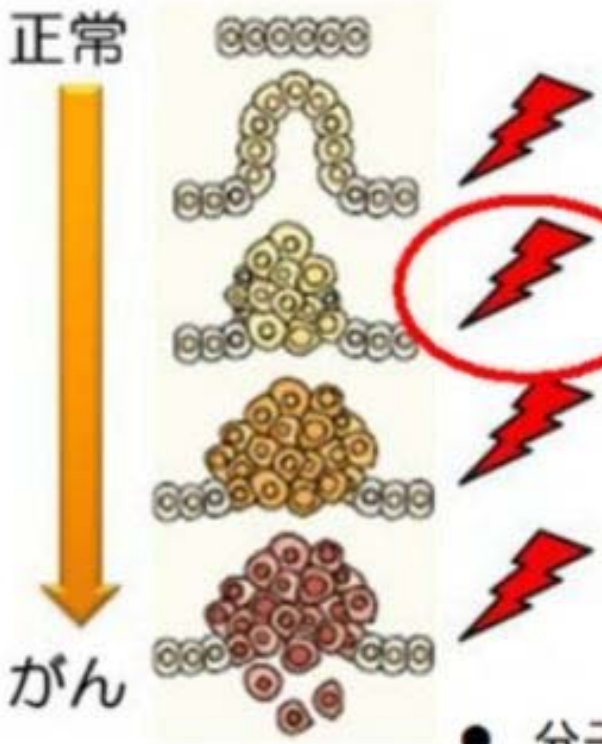
5-Aza-2'-
deoxycytidine

Methyltransferase inhibitors,
Hypomethylating agents

ドライバー変異

タンパク質をコードする遺伝子は 20,000 以上あるが、そのうち 300-600 の遺伝子に起こるドライバー変異 (driver mutation) ががんを引き起こす

多段階発がん



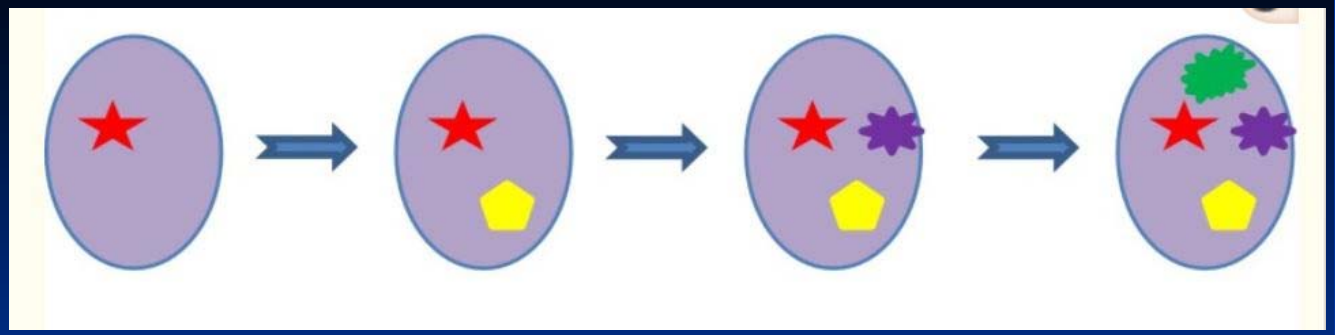
- ヒトのがんは多段階発がんで、複数のがん遺伝子やがん抑制遺伝子変異が積み重なって発症する。
- がんによっては、がんの発生・進展に特に強く関わる遺伝子が一つあり、がん細胞の生存が依存している。

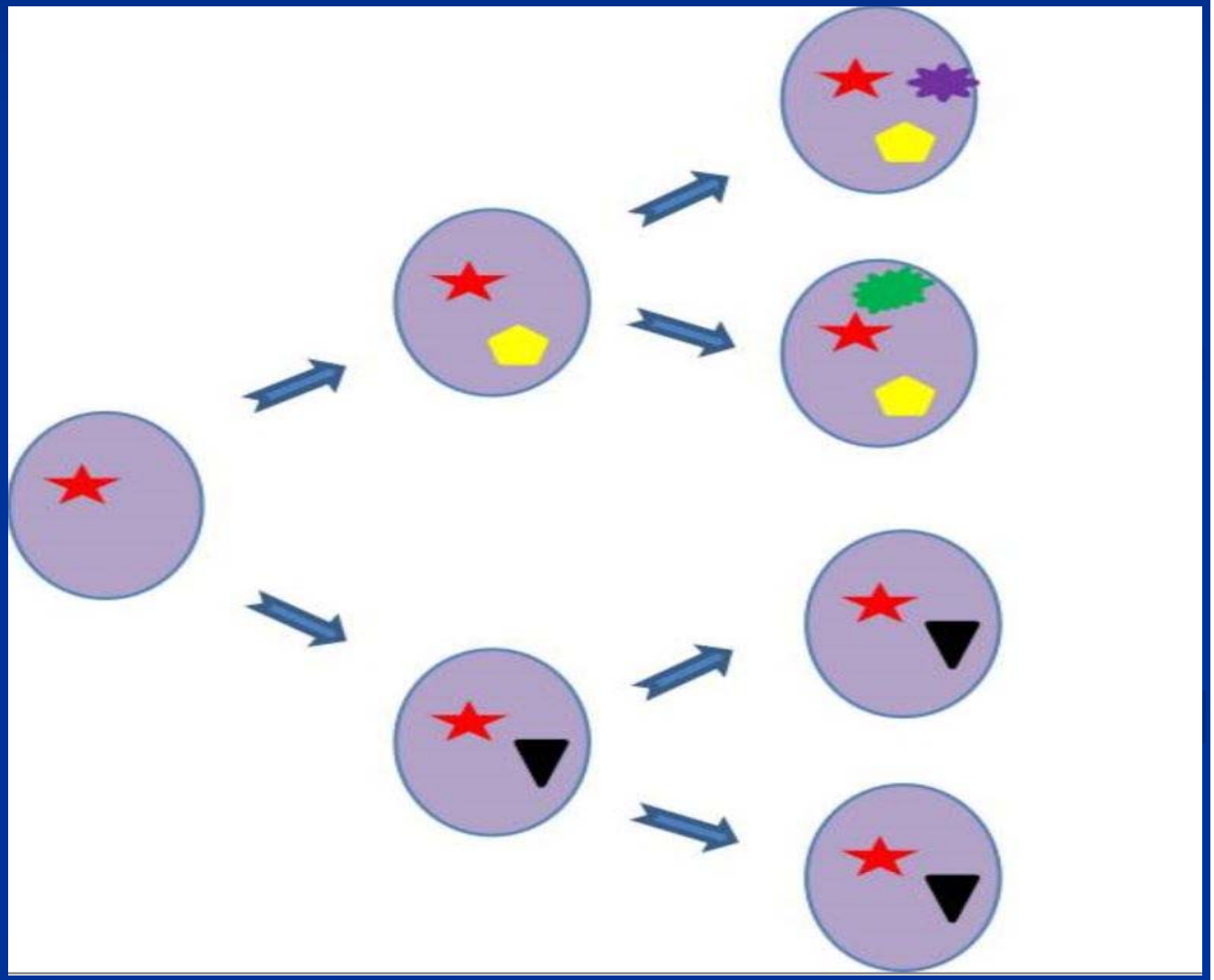
がんの制御に一番大事な遺伝子
＝ドライバー遺伝子

- 分子標的治療薬(ドライバー遺伝子に基づく治療戦略)
  *国内承認薬は約60種類、対象遺伝子は約30種類
- がん遺伝子パネル検査でがんの遺伝子変異を検査する必要性

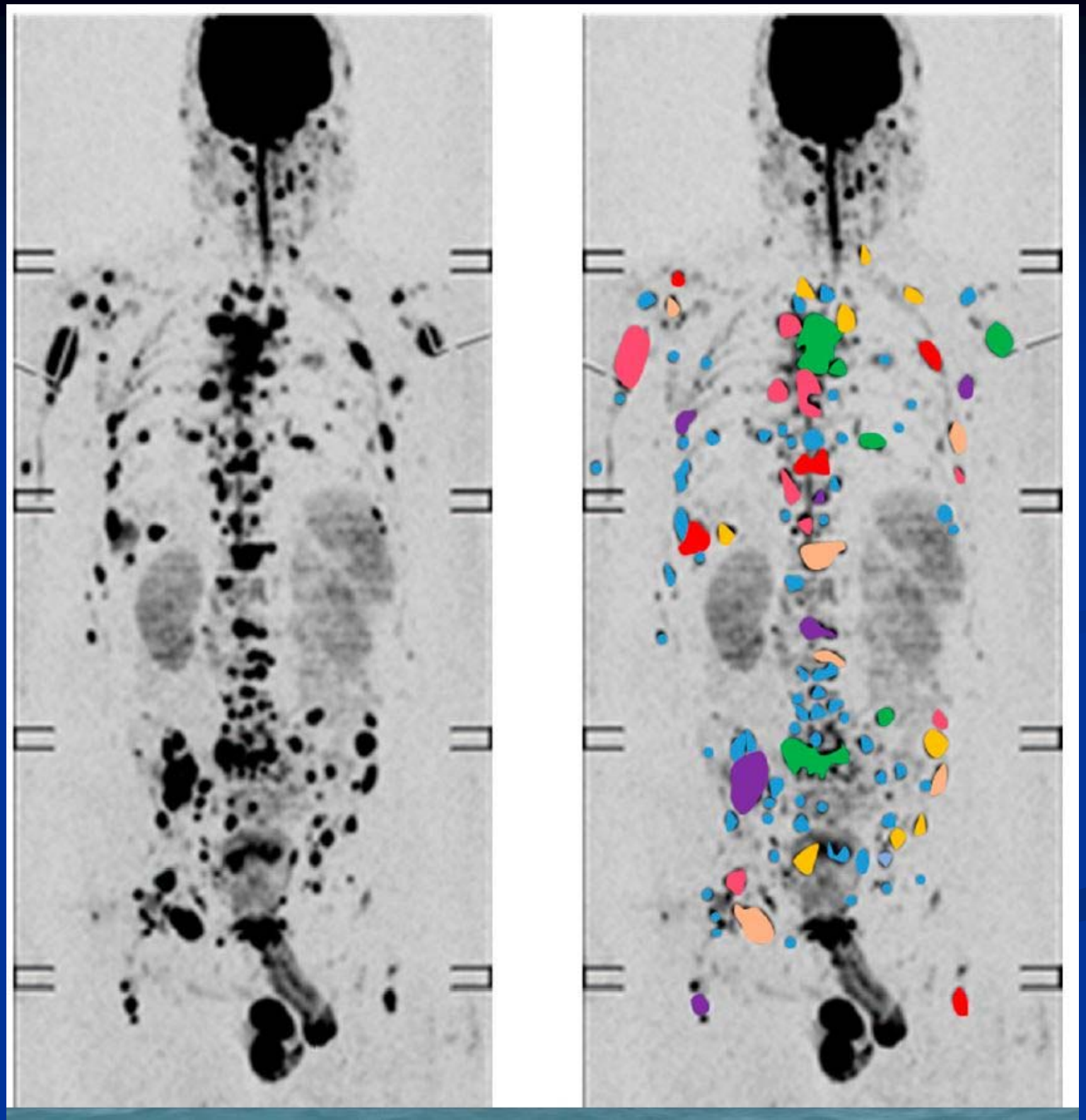
ドライバー変異 と パッセンジャー変異

がん細胞内での遺伝子変異の起こり方

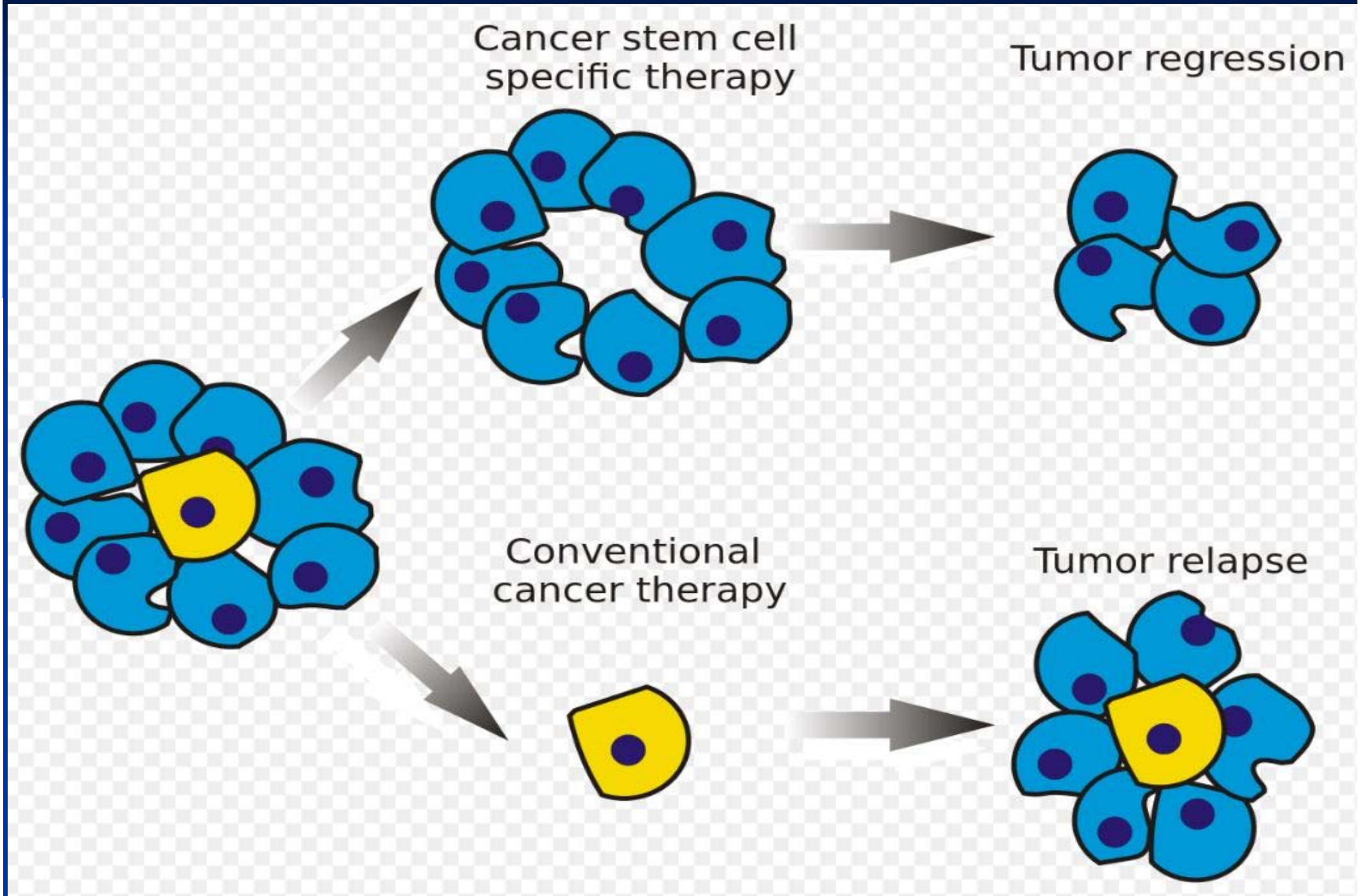




同じがんでも転移巣ごとに
遺伝子配列は異なっている？



Cancer Stem Cells がん幹細胞



がんゲノム医療（1）

- **ゲノム**； 全ての遺伝情報
- **がんゲノム医療**； 主にがんの組織を用いて、多数の遺伝子を同時に調べ、がんの原因となった遺伝子の異常を探し、その異常に効果が期待できそうな治療を行う医療。

がんゲノム医療（2）

- 2019年6月から、100種類以上の遺伝子検査を、がんゲノム医療中核拠点病院などで、健康保険を使って受けることが出来るようになった。
- 保険で検査が受けられるのは、固形がんで、①標準治療がない患者（原発不明がん、希少がん、小児がん）、②標準治療が終わった患者、③検査後、治療が受けられる状態の患者。

北海道大学病院における
がん遺伝子パネル検査とは？

がん遺伝子診断外来
検査説明・同意

病理組織の確認

ゲノムシークエンス・遺伝子解析

チームカンファレンス
- 遺伝子変異の同定
- 薬剤、治験情報検索
- 推奨治療の判断

結果説明

遺伝子変異に基づく
薬剤があれば
国内承認薬・国内治験
先進医療・臨床試験
について情報提供

最低3回受診、2ヶ月かかる

がん遺伝子パネル検査

北大病院(tel 011-706-7040)、札医大、道がんセンター、旭医大、市立函館病院

〈表〉保険診療で行われている2種類のがん遺伝子パネル検査 ※1人1回のみ、どちらかの検査を選んで受ける

	NCC オンコパネル	ファウンデーション ワン
検査対象遺伝子数	114	324
検査対象融合遺伝子数	12	36
検査期間（最短）	4~6週間	4~5週間
検査料金	保険診療の料金56万円の1~3割が自己負担額。高額療養費の支給対象になる可能性がある	

Personalized Medicine
個別化医療

疾患を予防、診断、治療するために個人の遺伝子や蛋白、
環境に関する情報を活用する医療形態のこと

Precision Medicine
精密（高精度）医療

患者の個人レベルで最適な治療方法を分析・選択し、それ
を施すこと。最先端の技術を用い、細胞を遺伝子レベルで
分析し、適切な薬のみを投与し治療を行うこと

Precision Oncogenomics

しかし新たな問題が！

- **感染症**との闘いで経験したのと同じ問題が出現

感染症：**抗生物質が効かない菌**の出現
がん：**抗がん剤が効かないがん細胞**の出現

抗がん剤治療（まとめ）

- まだまだ不十分
- これから先、分子標的療法が主
- 分子標的療法が効かない大きな理由が、次から次へと起こる遺伝子変異
- この変異にどう対応するか
- がん幹細胞をもっと研究すべき
- がん細胞周囲の微小環境をもっと研究
- 医学と薬学の共同作戦をさらに進める

医療費についての問題点

- 分子標的治療薬が効くがんの種類・患者はまだまだ少ない
- これからも研究費・開発費はたっぷりかかる
- 薬の値段は高くなる
- 国民皆保険制度は維持できるか