

## 特集 「がん治療における分子標的：その課題と未来展望」

### 巻 頭 言

京都府立医科大学大学院医学研究科

分子生化学

奥 田 司



わが国の「主死因別に見た死亡率」で「悪性新生物（がん）」が統計史上初めて首位に躍り出したのは1981年のことであった。「悪性新生物」と並んでかつてわが国の「三大死因」と称された「脳血管疾患」や「心疾患」による死亡がある程度の制御を受ける形で推移したのに対し、「悪性新生物」による死亡はその後も、わが国の死因の首位を占め続けており、最新の2021年集計では人口10万人あたり310.7という死亡率となり、これは全死亡の26.5%に相当している。この期間、死亡率の描くカーブは、近年はいくぶん緩やかになっているものの単調に上昇を続けている。がん治療へは、これまで多くの努力がなされたところではあるが、まだまだ新規治療法の新規展開が必要となることを物語っている。

この41年間のがん治療をめぐる経過の中でまぎれもなくもっとも大きなブレイクスルーのひとつは、今世紀初頭に開発されたイマチニブに端を発する分子標的薬の開発であろう。有名な話であるのでここではその詳述を避けるが、基礎研究によって分子標的を見出し、その制御法の追究の中から、実際に臨床に応用できる分子標的薬を見つけ出すことが出来た、という事実は、がん治療法探索における大きなパラダイムシフトをもたらした。感染症治療におけるペニシリン発見に匹敵する出来事と筆者には感じられる。重要なのは基礎研究からこの新薬がもたらされたということである。

くわえて、2005年ごろに開発された次世代シーケンシング技術は、遺伝子の異常によって生じる疾患であるがんの病態解析に大きな力を

発揮し、多くの分子標的候補の特定とその制御薬の開発につながっていった。また、がんの遺伝子診断の技術革新が進み、わが国でも複数の遺伝子検査を同時に行う「がんゲノムプロファイリング検査（遺伝子パネル検査）」が2019年に導入され、がんゲノム診療の本格的な稼働が始まった。

このようにがん診療の今日的アプローチの核心は、どのように分子標的を探索し、どのようなストラテジーで制御を行い、そしてその評価をどのように行うか、に尽きるものと思われる。このような背景のもと、本特集では、「がん治療における分子標的：その課題と未来展望」というテーマのもと6編の解説論文を収載した。

消化器内科の土井先生と伊藤先生には「がんゲノムプロファイリング検査がもたらす分子標的治療の新展開」と題し、ご専門の消化器がんの分野でのがんゲノム診療の現状と課題について解説をいただいた。この診療分野での注目すべき分子標的について非常にわかりやすくそれぞれご解説いただき、くわえて今後の課題についても浮き彫りにしてくださっている。

がんは本来ゲノム遺伝子変異の蓄積によって生ずる疾患ではあるが、ゲノム配列そのものではなく、DNA塩基や近傍のヒストンタンパクの化学修飾といったいわゆるエピジェネティクスも遺伝子発現制御に重要となることから、がんの病態に関わることが知られている。教育センターの曾和先生には「がん治療におけるエピジェネティック作用薬」と題してエピジェネティック作用薬開発の現状と今後の展望を解説いただいた。

ゲノムDNAはヒストンに巻き付く形でクロマチンを形成しているが、正しく遺伝子の転写や複製が行われるためにはDNAとヒストンタンパクとの会合と解離が秩序だて行われなくてはならない。この動的プロセスをクロマチンリモデリングと呼ぶが、この作用の分子メカニズムが明らかになって来るにつれ、ヒト疾患との深い関連性も解明されてきた。教室の乗原先生には「クロマチンリモデリング機構アップデートと創薬」と題して、この分野の最新知見を纏めてもらうとともに、小児腫瘍との関連性や治療薬開発の現状について解説してもらった。

がん細胞はプログラム細胞死から巧みに回避するしくみを発達させていることが知られている。教室の吉田先生に、こうした細胞死の分子メカニズム解明の最前線とそこに働きかける分子標的薬開発の現状について「細胞死シグナルの最新理解とがんの分子標的薬」と題する解説を執筆してもらった。とくにここでは、最近注目されるトピックスとなっているBcl-2阻害薬(venetoclax)の臨床研究のまとめを含めることとした。

2010年代における白血病治療の驚くべき成果のひとつは難治性B細胞白血病に対するCAR-T細胞(Chimeric Antigen Receptor-T cell)療法の開発と成功であった。当時来日していたセント・ジュードの医師たちと談笑していて、「最初に使われたCARはTsukasa(私のこと)がよく訪ねていたリサーチ棟4階のラボの引き出しの中のエッペンチューブに入っていたファージディスプレイクローンだったんだぜ」と聞いてびっくりしたことを思い出す。当初CD19や20といったB細胞表面抗原を標的として効果があったのだが、これを固形がんに応用すべく注力されているのが小児科学の柳生先生や家原先生である。本特集には「小児がんに対する遺伝子改変細胞療法：基礎開発から臨床応用までの道程」としてご自身のCAR-T細胞療法研究の最

先端についてご教示いただいた。

さて、上述したような新規分子標的薬剤については、創薬・開発や臨床研究・評価の段階から市販というかたちで必要とする患者へ届けること、さらにその後のモニタリングや安全対策・安全供給といったいわば『医薬品の一生涯』を遅滞なくそして十全に管理することが重要となる。ここではその推進のために基礎医学、臨床医学、規制科学、社会科学、そして経済学などをふくめる学際的な学問領域としての「製薬医学」の立場を尊重して人材育成を行うべきという考えに異を唱える方はいないだろう。本特集では我が国での製薬医学の代表的推進者のお一人である芹生先生に、分子標的創薬をわが国で推進するうえで大切となる人材育成について、医療がさらに多様化する近未来(2030年を想定)の状況を予測しつつ、貴重な解説記事をいただいた。

思えば、「悪性新生物」による死亡がわが国で首位になった年の翌春に医学部を卒業した私は、人類ががんの病態や新規治療へ本気で取り組んできた41年間をこれまで生きてきたことになる。おこがましいようであるが、自身の来し方を顧みても、日暮れて途遠し、と感じざるを得ない。それでもなお、冒頭に記述した「悪性新生物」の死亡率のカーブは実は最近はその伸びはすこしずつ緩やかになってきている。罹患された方々やその家族の奮闘に加えて、この号で論じられたような医学界の懸命な努力が少しずつ結実しているものと期待したい。読者の皆さんもぜひそれぞれの解説記事をご覧ください、この疾患制圧への期待を感じていただければと願う。また、研究者たちのすさまじいまでの熱意も感じてもらえるものと思う。

末筆になりますが、ご多忙の中、素晴らしい原稿を寄せて下さった著者の方々に深謝いたします。