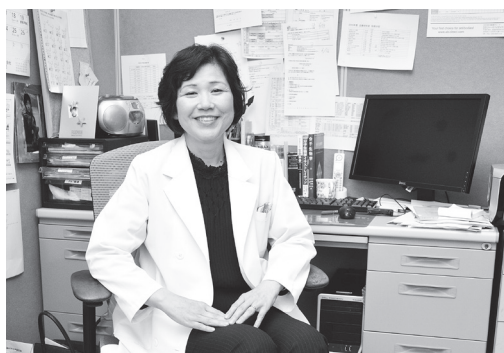




環境標的がん治療の明日を探る

近藤 科江 研究室～生体分子機能工学専攻



近藤 科江 教授 (写真撮影：新井春衣)

現在、日本人の死因として最も多いのがんである。がんの特効薬は未だ開発されておらず、多くのがん患者が特効薬の開発を待ち望んでいる。

近藤先生は、がん細胞の中の低酸素領域と呼ばれる特徴的な部分に注目した。先生はこの低酸素領域に着目し、融合タンパク質を用いて、この部分に有効ながん治療薬の開発を目指している。

また、先生は新しい動物実験の手法も考案している。治療薬を実用化するためには動物実験が非常に重要であるためだ。本稿では、これらの先生の研究について簡単に紹介していこう。



低酸素環境標的治療の可能性を求めて

がんという病気は、正常な細胞が無秩序に増殖を繰り返すがん細胞になり、それが免疫機構の働きで取り除かれることなく増殖を続けていく病気である。がん細胞が増殖し、がん細胞のかたまりとして大きくなると、そのがん細胞のかたまりが存在する臓器が機能不全に陥り、患者は死に至る。

近藤先生は、がんの中にある低酸素領域を標的とした、がん治療薬の研究を行っている。低酸素領域とは、酸素濃度が生体内の基準値を大幅に下回っている領域のことを指す。低酸素領域は、ほとんどのがんの中に発生し、がんをより悪性化することが知られている。

まず、なぜがん細胞に低酸素領域ができるのか、またそれがどのようにしてがん細胞を悪性化するのかについて順を追って説明しよう。

細胞が増殖し、細胞群を形成するためには、血管から供給される栄養や酸素が必要となる。細胞群がある程度の大きさになるまで細胞の増殖が進むと、血管から離れた部分ができるため、栄養が細胞群全体に供給されにくくなる。そのため、細胞群は特定の信号を出して血管を取り込み、必要な栄養を得られるようにする。こうして、細胞は

さらに増殖を続けていく。

しかし、がん細胞は正常な細胞よりも速く増殖する。そのため、血管の取り込みが間に合わず、正常な血管組織が作れなくなる。こうなるとがん細胞の中に、血管から供給される栄養や酸素が十分に行き渡らない領域ができてしまう。この領域を低酸素領域と呼ぶ(図1)。低酸素領域にあるがん細胞は、栄養や酸素が不足した環境に対応するため、さまざまな防御反応を起こす。

がん細胞の防御反応はがんの悪性化につながるため、治療する人間にとって厄介な現象である。例として、多剤耐性遺伝子という遺伝子が働くことで、がん細胞が抗がん剤に耐性をもつようになるということが挙げられる。

そして防御反応の中で最も厄介なものが、転移能力が獲得されることである。これは、低酸素状態にあるがん細胞がその劣悪な環境を離れ、より快適な場所に移ろうとすることによる。

がん細胞が異常増殖するだけなら、すぐに生死に関わるわけではない。臓器の機能を阻害するほどがん細胞が増殖する前に取り除いてしまえば、臓器に害を及ぼすことを防げるからだ。

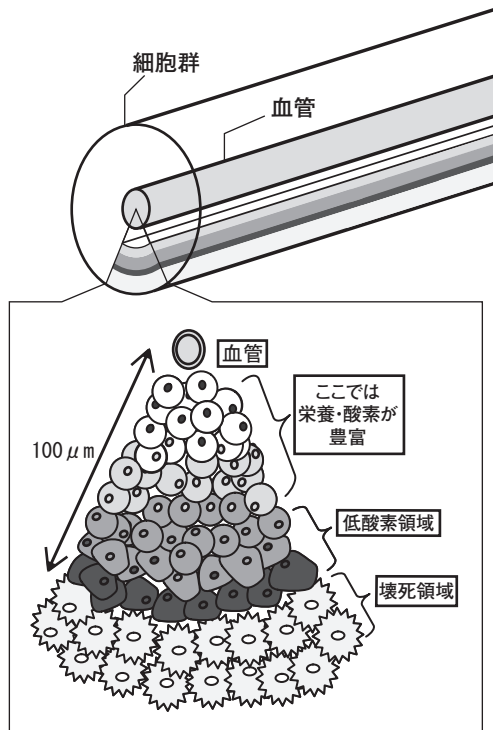


図1 低酸素領域の分布図

しかし、転移能力を獲得したがん細胞は全身に広がり、あらゆるところで増殖するため、外科的



新たながん治療薬の構想

低酸素領域をがん発見のための指標にした近藤先生は、タンパク質を材料とした、低酸素領域で効果を発揮する薬剤の開発に取り組んだ。

先生が薬剤を作る際にまず考えたことは、どのようにして低酸素領域でのみ効果が発揮されるようにするかであった。薬剤が、がんの低酸素領域内に存在するときだけその効果を発揮するならば、患部以外の場所を薬が攻撃することによる副作用もなくなると予想されるからだ。

そこで先生は、低酸素領域の中で活性化する性質をもつ、HIF-1というタンパク質に注目した。HIF-1は細胞の低酸素領域におけるさまざまな防御反応の引き金となるタンパク質である。

HIF-1の最大の特徴は、通常の酸素濃度の細胞内では分解し、低酸素領域の細胞内でのみ安定化されるという点である。HIF-1は α 、 β という二つのサブユニットから構成されている。HIF-1

に全て取り除くことは不可能となる。全身に転移し、増殖したがん細胞は各所の臓器を機能不全に陥らせ、患者を死に至らしめる。

よって、がんを放置しておくことは生命の危機に直結する。がんを治療するためには転移を始める前、つまり早期での発見、治療が重要になる。

早期発見および早期治療の重要性を考え、先生は、がんを発見するための指標として前述の低酸素領域を選んだ。

この選択には二つの理由がある。一つは、低酸素領域に注目することで、がん細胞が存在する器官に関わらずがん細胞を発見できることである。がん細胞には大きさの差はあるものの、発生する部位がどんな部位であっても低酸素領域をもつため、低酸素領域を手がかりに悪性化するがん細胞を見つけられる。

もう一つは、低酸素領域が脳梗塞や心筋梗塞などの虚血性疾患でも発生することだ。つまり、低酸素領域に着目することで、がんだけでなく虚血性の重篤な疾患の早期発見も期待できる。虚血性疾患とは、何らかの原因により血管が詰まり、血流が滞る病気である。

以上の理由から、先生はがん治療のうえで低酸素領域を重要視する方針を採ることにした。

が分解されるか否かは、この二つのサブユニットのうちサブユニット α のみがもつ特別なアミノ酸配列によって決まる。

サブユニット α がもつこのアミノ酸配列は、その中央部分にある酸素依存性分解ドメイン(ODD; oxygen-dependent degradation domain)中に存在する。ドメインとは、タンパク質を構成する部分のうち、独立した機能をもつ部分のことを指す。ODDは、通常の酸素濃度下で分解するHIF-1の性質を制御している。そこで先生は、このアミノ酸配列を含むペプチドと任意のタンパク質を融合させ、融合タンパク質を作ること、HIF-1と同様の低酸素依存活性を任意のタンパク質にもたせることに成功した。ODDのアミノ酸配列を含むODD融合タンパク質は通常の酸素濃度下では分解されるため、低酸素領域でのみタンパク質の機能が発揮される。

しかし、このままではこの原理に基づく薬剤は使用できない。通常、タンパク質は細胞膜を通ることができないため、この融合タンパク質を生体内に投与しても細胞内に取り込まれないからだ。

この問題を解決するため、先生は細胞内への取り込みを可能にする膜透過ドメイン (PTD; protein transduction domain) に着目した。結果、ODD 融合タンパク質に独自に作成した PTD を融合させることで、細胞内に薬剤を取り込ませることに成功したのである。

PTD と ODD を融合したタンパク質を PTD-ODD 融合タンパク質と呼ぶ。さまざまな機能をもつタンパク質と PTD-ODD 融合タンパク質を融合することで、望んだ働きをもつ薬剤ができることが期待されている (図2)。今までに作られた融合タンパク質を三つ紹介しよう。

まず一つ目は、PTD-ODD 融合タンパク質と標識分子を融合したタンパク質である。このタンパク質を投与し、検査機器で撮像すると、標識分子を体外から観察することができる。このタンパク質を用いた観察法の長所は、検査対象を傷つけずに低酸素領域の可視化を行えることだ。

二つ目は、PTD-ODD 融合タンパク質と細胞死を誘導するタンパク質を融合したものである。これを生体内に投与すると、低酸素状態の細胞にのみ働きかけるため、がん細胞のみを死滅させることができると考えられている。そのため、この融合タンパク質には、がん細胞に対する治療薬としての効果が期待されている。薬剤の効果が虚血性疾患部位の低酸素領域ではなく、がん細胞における低酸素領域において発揮されるためには、がんに特異的に運ばれるような仕組みをこの薬に組み込めばよいのではないかと先生は考えている。

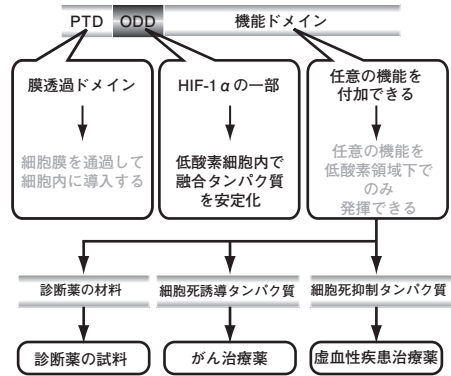


図2 薬剤の構造模式図

三つ目は、二つ目の場合とは逆に、PTD-ODD 融合タンパク質と細胞死を抑制するタンパク質を用いた薬剤である。これは、脳梗塞などの虚血性疾患の治療を助ける薬としての効果が期待できる。虚血性疾患により血流が滞ると、栄養や酸素の運搬も滞ってしまうため、細胞が壊死してしまう。細胞が壊死すると細胞が壊れ、内部の物質が周囲の細胞を傷付けるため、身体には壊死する前に細胞内に存在する有害物質が細胞外へ流出しないように細胞を分解させるシステムが存在する。しかしながら、細胞を自ら殺すことで身体に何らかの悪影響を及ぼす可能性がある。そこで、薬剤を用いて細胞死を遅らせつつ、細胞死が起こる前に血流を確保するという新たな治療方法が考えられている。この治療方法で用いる薬剤として、この融合タンパク質が有望である。

以上三つの融合タンパク質の他にも、ある環境に応答するタンパク質を融合し、これを生体内に投与することで、低酸素状態にあるがんがどのような特徴をもつかを詳しく調べる薬剤ができるのではないかと先生は期待している。



光イメージングという選択肢

一般に、治療薬などの薬剤は開発したからといってすぐに使用できるわけではない。動物実験や臨床試験などを繰り返し行い、安全性を確かめることが必要だからである。近藤研究室でも、薬の効果を確かめるため、マウスを用いた動物実験を行っている。先生は、光イメージングと呼ばれる手法を実験結果の主要な測定手段として位置付けている。また、この光イメージングで用いられ

る標識分子の開発も研究対象にしている。

イメージングとは、試料の情報を測定し視覚化することである。電磁波を利用した MRI や X 線を用いた CT などは有名なイメージングの一種である。光イメージングは主に蛍光や化学発光を利用するものだ。

光イメージングでは、前述の融合タンパク質の技術を用いている。先生は、光を受けて発光する

さまざまな標的分子とPTD-ODD融合タンパク質の融合を試み、機器で検出するためのよりよい標識分子を開発している。

光イメージングの長所は大きく分けて、扱いやすさ、安全性、結果が出る早さ、低コストの四つである。これらについて説明しよう。

一つ目は扱いやすいという点である。イメージングにはX線を使うものなど、使用設備に制限がかかるものや使用資格が必要なものも存在するが、光イメージングはそういった制限がない。

二つ目は安全性が高いという点である。X線などの放射線は細胞に傷害を与えるため、回復する時間が必要となり、連続的な照射による観察は不可能である。しかし、光イメージングを用いると連続して観察することが可能となる。

三つ目は結果が早く出るといえる点である。治療薬の開発には試行錯誤が必要なため、一回の測定に時間がかかると、その開発や研究期間が長くなってしまふ。光イメージングによる測定では、通常数秒から数分程度で結果が得られるため、非常に有用である。

四つ目は低コストであるという点である。光イメージングの測定設備は他に比べて安価である。また、従来はマウスの体内を経時的に観察するためには、あらかじめ複数のマウスを準備しておき、観察ごとに一匹ずつ解剖する必要があった。しかし、光イメージングであれば同一のマウスを解剖することなく観察し続けられるため、コストが大幅に削減できるようになった。

以上のように長所の多い光イメージングだが、その一方で、透過率に関しては問題がある。光イメージングに用いられる光は透過率がよくないため、イメージングにはある程度長い波長の光を用いることが求められる。なぜなら用いられる光の波長が長ければ長いほど、透過率は上がるからだ。現在では波長の長さは700～900nm位が理想的だとされている。

光の波長が700nm以下と短い場合、透過率がイメージングに求められる水準に達しない。それに加えて、この波長の光はヘモグロビンなどの生体由来成分による吸収が著しい。そのため、透過率がより下がるといふ障害も同時に発生することからも不適当であるといえる。

一方、光の波長が900nm以上と長くなると観察対象に熱が発生し、この熱によって組織が壊れたり、診断機器に悪影響を及ぼしたりするという障害が起きる。そのため透過率を上げようと波長を長くするにも限りがある。また1000nm付近では、生体内に存在する水が光を吸収してしまい、試料の情報が得られにくくなる。この点においても900nm以上の波長は光イメージングに用いるのにふさわしくない。

以上から、光イメージングには限定された範囲の波長の光のみ用いられることになるが、このとき1cm程度の深さしか観察することができないと先生は言う。よって、現状の光イメージングは、小動物を使った実験や比較的浅い部位に存在するがんを対象とした診断には利用できるが、深部にあるがん細胞を発見する必要がある人間の臨床応用には不向きである。現在は手術の補助に用いたり、内視鏡を使った診断に用いたりするなど、目的を限定して利用されている。

しかし、光イメージングは他のイメージングにはない多くの利点があることも事実であるため、先生はがん治療薬の開発を通し、光イメージングの実用化にも尽力している。

以上で紹介してきたように、先生はがん治療薬の開発から評価まで精力的に研究している。また、将来的に、PTD-ODD融合タンパク質を用いる手法と東工大の材料研究を組み合わせることで治療薬や診断薬の枠を超えた利用方法を創出できるのではないかとことも考えている。先生は、東工大の設備や技術を活かして素晴らしい研究成果を挙げるに違いない。

記事を執筆するにあたり、近藤先生から伺った治療薬のお話は非常に興味深いものでした。がんという病気に対する特効薬が確立していない現在、本稿で取り上げた薬剤が実用化することの重要性を実感いたしました。

末筆になりますが、お忙しい中、取材および質問に快く丁寧に応じてくださった近藤先生をはじめ、研究室のみなさまに厚く御礼申し上げます。近藤研究室の一層のご発展を心よりお祈りいたします。
(古久保 里佳)