

授賞業績

がん特異的分子を標的とした
新しい治療薬の開発

ジャネット・ラウリー 博士

1925年4月5日生まれ(86歳)
シカゴ大学 プラム・リース特別教授

ブライアン・ドラッカー 博士

1955年4月30日生まれ(56歳)
オレゴン健康科学大学 教授、ナイトがん研究所長

ニコラス・ライドン 博士

1957年2月27日生まれ(54歳)
ブループリントメディスン社 創立者、取締役

概 要

慢性骨髄性白血病(CML)は、全ての血液細胞のもととなる造血幹細胞が、がん化して起こる病気です。2001年に分子標的薬であるイマチニブが登場したことで治療成績が劇的に改善しました。イマチニブ開発の原点となったのはジャネット・ラウリー博士が、1973年にCML患者の白血球で9番染色体と22番染色体が組み替えを起こしていることを発見したことです。ブライアン・ドラッカー博士とニコラス・ライドン博士は、この染色体の組み替えで生じたBCR-ABLタンパク質を標的として、その働きを抑制する薬の開発に成功しました。現在では、分子標的薬は、がんや自己免疫疾患などの治療に欠かせない存在になっていますが、ラウリー博士、ドラッカー博士、ライドン博士が成し遂げた成果が、分子標的薬開発の重要性を示し医学研究にとって重要な道標となりました。

慢性骨髄性白血病を引き起こす
異常染色体の発生メカニズムを解明

2003年に解読が終了したヒトゲノム情報を基盤とした遺伝子解析技術が、ここ数年、急速に進歩し医療応用への期待が高まっています。がん医療においても細胞のがん化に係わる遺伝子がいくつも発見され、がんの発症・転移などに係わるタンパク質を標的とした分子標的薬が次々と登場しています。

こうした分子標的薬の先駆けになったのが慢性骨髄性白血病治療薬イマチニブでした。イマチニブ開発の基盤となる研究は、現在のように遺伝子解析技術が登場していなかった1960-70年代にありました。慢性骨髄性白血病(CML)患者の白血球には健康な人とは異なる染色体(フィラデルフィア染色体)が見られるという発見です。

この頃、ジャネット・ラウリー博士はシカゴ大学医学部で博士号を取得し、医師、医学研究者、そして母として充実した生活を送っていました。1962年にはNIH(米国国立衛生研究所)が派遣する研究生として1年間イギリスに留学し、正常な染色体と異常な染色体を識別するための技術について学ぶことができました。

帰国後、母校の血液学部門で研究を続けたラウリー博士が取り組んだテーマのひとつがフィラデルフィア染色体でした。ラウリー博士は、当時先端的研究手法であったキナクリン蛍光染色法やギームザ染色法などを利用することで、フィラデルフィア染色体が

CML発症の原因である可能性を示すとともに、正常な染色体からフィラデルフィア染色体が生じるメカニズムを明らかにしました。ヒトの細胞核内には22対の常染色体と1対の性染色体がありますが、CML患者では、そのうち9番染色体と22番染色体に組み替え(相互転座)が起こりフィラデルフィア染色体が生まれていたのです。

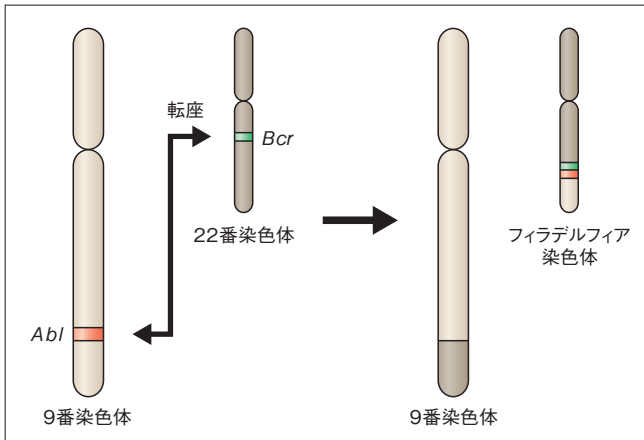
ラウリー博士が行った研究は、その後の染色体異常が引き起こす病気の原因解明に大きな影響を与えました。ラウリー博士自身、CMLの他にもヒトの8番染色体と21番染色体の転座と急性骨髄性白血病との関連を明らかにしています。

特定遺伝子にアプローチすることで
副作用のない抗がん剤を目指す

1970年代に成し遂げられたラウリー博士の研究は、やがてCML治療薬の開発の道を開き拓くことになりました。いくつかの世界的な研究グループが9番染色体と22番染色体の転座による結合部位では、22番染色体に存在する*Bcr*遺伝子の一部に9番染色体の*Abl*遺伝子の一部が結合していることを明らかにしたのです。この異常な融合遺伝子からは、BCR-ABLタンパク質というチロシンキナーゼ活性のあるタンパク質が作られ、これがCML発症の原因だと考えられました。

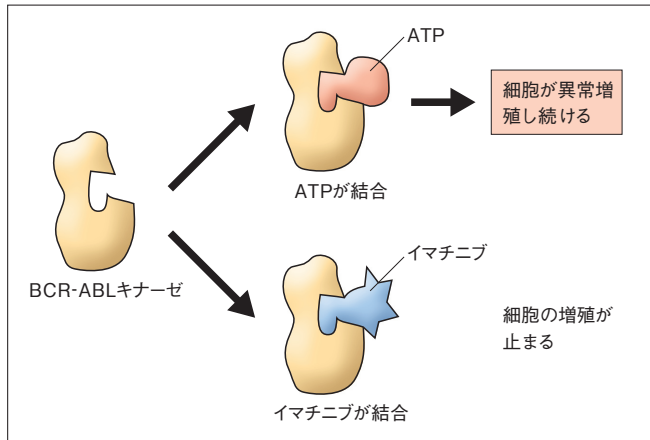
チロシンキナーゼは、生体の機能を調節する重要な酵素の一つです。多細胞動物のみに存在し、細胞の分化、増殖、免疫反応などに係わるシグナル伝達

図1 ラウリー博士が発見した染色体の組み替え



慢性骨髄性白血病の多くの患者では9番染色体と22番染色体の組み替えが起こっている。その結果、Abl遺伝子とBcr遺伝子が融合し、BCR-ABLキナーゼが生成される。

図2 イマチニブの作用メカニズム



BCR-ABLキナーゼはシグナル伝達物質なしでもATPの結合により細胞に際限のない増殖を引き起こす。イマチニブはATP結合部位に結合することで過程を阻害する。

の一部を担っています。そのため、1980代の始めには、がん研究者の多くが「暴走したチロシンキナーゼが細胞のがん化を引き起こす」と考え始めるようになりました。米国ボストンにあるダナ・ファーバー癌研究所でがん研究者としての一步を踏み出していたブライアン・ドラッカー博士もその一人でした。

研究テーマをCMLに絞り込んだドラッカー博士は、Bcr-Abl遺伝子の働きを阻害する医薬品の開発に取り組みました。この頃、チロシンキナーゼに作用する物質研究が進んでいた製薬企業、チバガイギー社（現ノバルティス社）のニコラス・ライドン博士も同様の考えを持っていました。当時の抗がん剤は腫瘍の縮小効果はあるものの正常な細胞にもダメージを与えるものがほとんどでした。CML患者にだけ存在する遺伝子の働きを阻害すれば、副作用の少ない医薬品の開発につながると考えたのです。標的分子に狙いを定めて特異的に働く治療薬を開発するという新しい創薬の手法の誕生です。

しかし、課題はたくさんありました。ヒトの体内には90種類以上のチロシンキナーゼが存在します。他のチロシンキナーゼに影響を与えれば、重大な副作用となる可能性があるのです。1986年にライドン博士は、社内にチロシンキナーゼ抑制剤プログラムを設立、ドラッカー博士が提供するチロシンキナーゼ研究のための試薬を用いながら有効な作用を持つ物質の探索を続けました。その後、ドラッカー博士は、1993年に自らラボを設立し、ライドン博士らの研究チームが発見した化合物の臨床応用を視野に入れた研究を開始しました。そして、ドラッカー博士とライドン博士は1996年に論文を発表し、新規化合物イマチニブがBcr-Abl遺伝子を持つ培養細胞のみを殺す作用があることを示しました。

分子標的薬の進歩が難治性疾患の治療に道を開く

ドラッカー博士とライドン博士が発表した論文は、すぐにごん研究者の高い注目を集めました。イマチニブは、ノバルティス社によって1998年に臨床試験が開始され、Bcr-Abl遺伝子の働きを阻害し、慢性期CMLに対する画期的な治療効果と安全性が確認されました。そして、イマチニブ（商品名：グリベック）は、2001年5月に米国で、同年11月に日本で承認されました。

現在では、イマチニブの分子レベルの詳細な作用機序も明らかになっています。本来、チロシンキナーゼが外部からの刺激を受けると活性化し、ATP（アデノシン三リン酸）が結びつくことで細胞核に増殖指令を送ります。それに対してBCR-ABLタンパク質は恒常的に活性化されており、ATPと結合し細胞を無秩序に増殖（がん化）させるのです。イマチニブは、BCR-ABLタンパク質にあるATP結合部位に結びつくことで、ATPがそこに結合出来なくなると考えられています。その結果、細胞増殖シグナルが伝わらなくなり、CML細胞の増殖が抑えられます。

慢性骨髄性白血病は、世界で年間4万人が発症する病気です。かつては急性転化すると治療法のほとんどない病気でしたが、ラウリー博士、ドラッカー博士、ライドン博士の研究がもたらした分子標的薬イマチニブの登場によって急性転化を抑制することができるようになりました。分子標的薬にはイマチニブのような低分子化合物と抗体医薬があり、今ではがん自己免疫疾患など難治疾患の治療薬開発の中心となっています。