

【原子力ポイント75】 がん幹細胞の眠りを妨げ「抗がん剤」の効き目を高める新治療技術の開発

「がん幹細胞」の発見によってがん治療が大きく変わろうとしています。がん幹細胞とは、まさに“女王蜂”です。がん細胞を次々と生み出す一方で、自らは、放射線や抗がん剤に抵抗して生き延び、「再発や転移の“おもと”になる」と言われています。しかし今、がん幹細胞を狙い撃ちして消滅させる研究が進み始めています。今回はその二回目として、九州大学中山敬一教授の挑戦を探ってみます。

ゆりちゃん：中山教授は、どのような方法でがん幹細胞を消滅しようとしているのですか？

タクさん：本シリーズでは前前回、「がん治療に使われている放射線や抗がん剤の多くは、刺激力がとても強い“活性酸素”を発生させ、この活性酸素を利用してがん細胞が分裂するときに狙って、攻撃するように工夫されている」と紹介しました。通常のがん細胞は、頻繁に分裂するため放射線や抗がん剤がよく効きます。しかし、最近、その存在が知られるようになってきた「がん幹細胞（通常のがん細胞の生みの親）」は、分裂の頻度が非常に低く、放射線や抗がん剤などが効きにくいため生き残り、治療が終わった数年後のがんを再発、あるいは転移を起こす原因となっていることがわかってきました。中山教授らの研究チームはまず、慢性骨髄性白血病のモデルマウスを作製し、このモデルマウスを使って繰り返し実験を行い、ついにユビキチンリガーゼ（Fbxw7）というタンパク質が、幹細胞の分裂を抑制（静止期に留めるという）している事実をつきとめました。図1を見てください。Fbxw7が取り除かれると（赤字でFbxw7なしと記載した部分）、静止期にとどまって分裂しないがん幹細胞の割合（緑色の四角で囲まれた部分）が、「Fbxw7ありの65.4%⇒26.5%に減少」していることがわかります。この事実は、Fbxw7が、がん幹細胞を静止期に維持する必須のタンパク質であることを意味します。そこで中山教授は、「がん幹細胞を、静止期（眠り）から追い出して、再び活発に分裂させることができれば、通常はがん幹細胞に効かない抗がん剤の働き（効き目）を高めることができ、がん幹細胞を全部排除して根治（病気などを根本から完全に治すこと）」できるのではないかと考えました。

ゆりちゃん：中山教授の考えは正しかったのですか？

タクさん：間違っていないでした。中山教授の研究チームは、遺伝子操作によって人工的に“Fbxw7”を取り除いた白血病マウスに、慢性骨髄性白血病の標準治療薬（抗がん剤）である“イマチニブ”を投与しました。イマチニブは、通常のがん細胞を殺す効果はありますが、“がん幹細胞”には効果のないことが知られています。そして、イマチニブの服薬を中止すると約60%の患者が白血病を再発することが分かっています。図2を見てください。マウスにおいても、イマチニブの投与中は白血病を抑えるものの、投与を止めるといずれ再発して、ほとんどのマウスが死亡することが分かりました。これはイマチニブが、通常のがん細胞を殺すことができても、がん幹細胞には効果がないことを示しています。しかし、がん幹細胞からあらかじめFbxw7を取り除いておくと、このがん幹細胞はイマチニブによって死滅して消失し、イマチニブ投与中止後も再発せず、生存率が顕著に改善しました。このように、Fbxw7の働きを抑え、がん幹細胞を静止期（眠りの状態）から追い出した後、抗がん剤を投与することにより、がん幹細胞を根絶させ、治療後の再発率を大幅に改善することが可能であることが分かりました。中山教授らは、この新方法を「静止期追い出し療法」と名付けました。今後、Fbxw7阻害剤が開発され、臨床試験が行われることになればまた一つ、新しいがんの“根治療法”の誕生する可能性がありますね。

（原産協会・人材育成部）

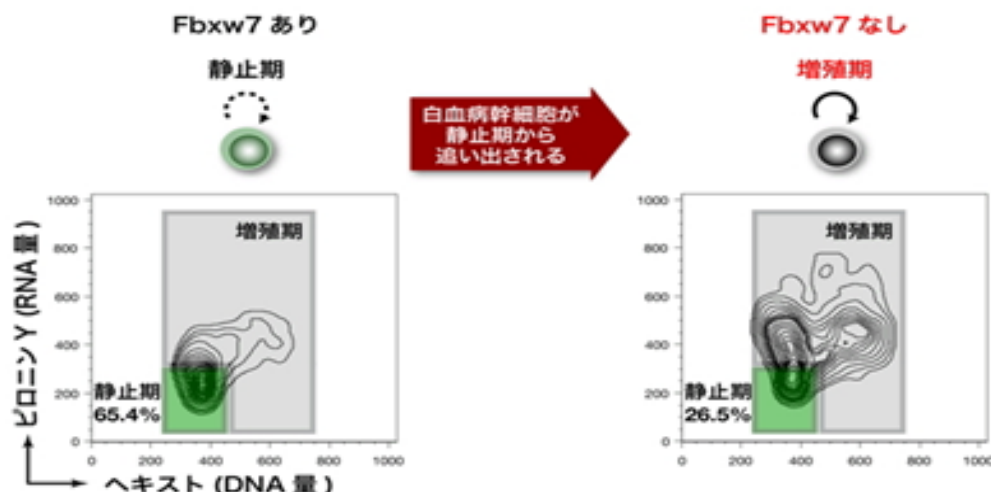


図1 がん幹細胞の静止期維持におけるFbxw7の役割

白血病マウスにおいてFbxw7を人工的に欠損させると、静止期に維持されているがん幹細胞(緑色の部分)が減少し、通常がん細胞と同様の静止期の割合になる。このことは、Fbxw7が、がん幹細胞の静止期を維持するための必須の分子であることを意味している。

(JST&九州大学共同プレス発表「がん幹細胞の撲滅による新しいがん治療法の開発に成功」より)

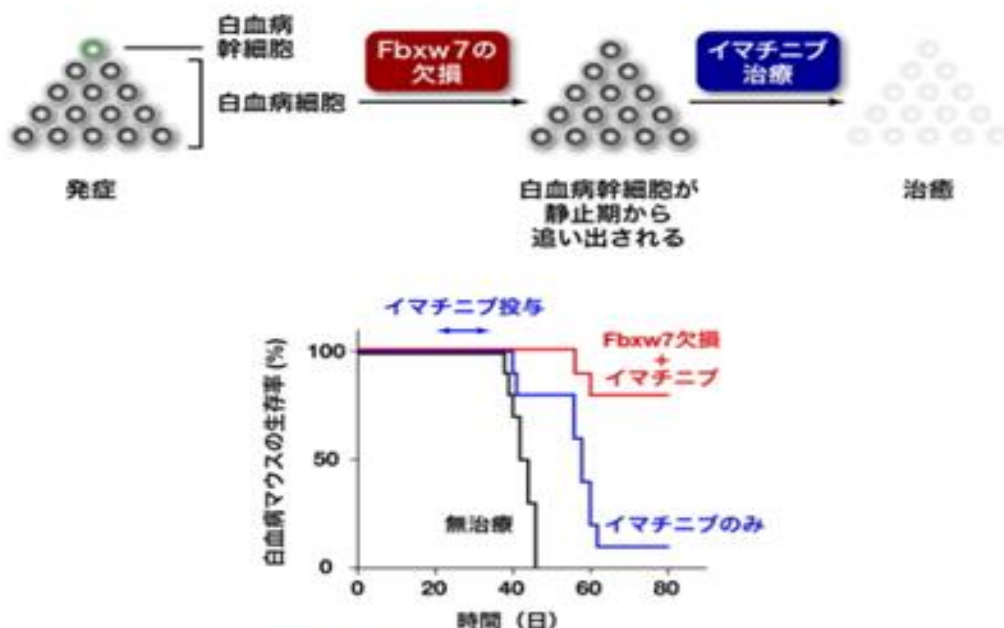


図2 Fbxw7の欠損とイマチニブの併用効果

イマチニブ投与のみ(青)でも白血病マウスの生存期間は延長したが、イマチニブ投与を中止すると、ほとんどのマウスで再発が認められた。一方、Fbxw7を欠損させた後にイマチニブを投与する(赤)と、イマチニブ投与中止後もほとんどのマウスで再発が見られず、イマチニブ投与のみの場合と比較して生存率が大幅に改善した。

(JST&九州大学共同プレス発表「がん幹細胞の撲滅による新しいがん治療法の開発に成功」より)