

PI3キナーゼ(ホスファチジルイノシトール3キナーゼ)を標的とする分子標的薬の創製

研究期間 平成17年度～平成21年度(予定)

研究体制

総括 矢守 隆夫[財団法人癌研究会]

福井 泰久[星薬科大学]

※平成21年度における研究体制

がん分子標的薬の開発が臨床試験へ向け前進

Project Keyword
キーワード

がん分子標的薬

がん細胞にある特定の分子(分子標的)に作用しその機能を阻害することによってがんの増殖、浸潤、転移、アポトーシス抵抗性などの悪性形質の発現を抑え込む薬。

PI3キナーゼ

膜脂質のPIP2をリン酸化する酵素で、細胞の生存、増殖、蛋白合成、運動など重要機能を調節する。がんでは活性化する傾向にあり、がん治療の標的となる。

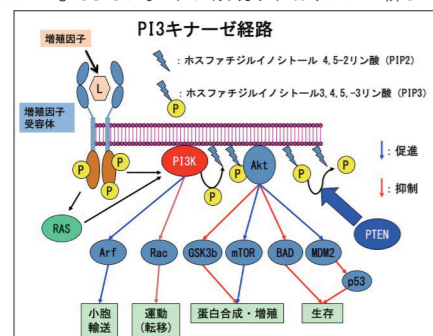
橋渡し研究

基礎研究から得られた創薬シーズなどの成果をいち早く臨床へ還元するために必要な研究で、有効性、安全性の科学的根拠を示すことが求められる。

1 研究の背景・意義

がんのアキレス腱PI3キナーゼ

PI3キナーゼ(PI3K)は、細胞内シグナル伝達に重要な酵素ですが、がんとも深く関わっています。その役割は多彩で、Aktを介する生存、増殖、蛋白合成、Racを介する細胞運動、Arfを介する小胞輸送など重要な機能を調節します(図1)。PI3Kの活性化は、発がんを促すのみならず、がんの増殖を促進し、がん転移を助長する恐れもあります。よって、PI3Kはがん治療の有力な標的と考えて間違いなく、もしPI3Kを攻撃するような分子標的薬があれば、がん治療に必ず役立つと考えられます。しかし、本研究の開始時点で、PI3Kを阻害する薬物として臨床試験に進んだものは世界で一つもありませんでした。このような背景にあって、われわれは、抗がん活性を有する新規PI3K阻害物質ZSTK474を全業工業と共同で見出しました。この化合物は、物性が安定、経口投与で有効、かつ毒性が低い、という医薬品候補として優れた長所を持っていました。そこでわれわれは、ZSTK474はPI3Kを標的とする分子標的薬候補として十分な優位性をもつと判断し、ZSTK474を医薬品として開発したいと考えました。これに成功すれば、がんの新しい治療法が誕生することになります。また、本研究に伴いPI3Kの生物学者がさらに進み、あらたな創薬に発展する可能性が期待されます。



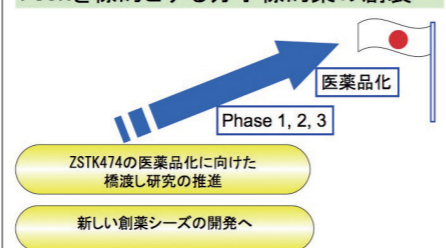
▲PI3Kに依存して生存、増殖、蛋白合成、細胞運動などが亢進するがんがある。そのようながんではPI3Kは格好の標的となる。

2 研究プロジェクトの目標

PI3Kを標的とする分子標的薬の創製

前述の通りPI3Kは、がんの発生、生存、増殖、転移などを促進し、がんにおいて重要な機能を担っています。したがって、PI3Kを攻撃するような分子標的薬の創製は重要な課題であり、われわれは、本研究によってそれを実現したいと考えました。本研究では、以下の二つの目的を設定しました。第一に、われわれの見出した新規PI3K阻害剤ZSTK474を医薬品として開発することをめざします。速やかに臨床開発に向かうには、基礎から臨床への橋わたし研究(トランスレーショナルリサーチ)が必要です。具体的には橋わたし研究として、ZSTK474の有効性と安全性の科学的根拠を明らかにします。また、通常がんの薬はすべてのがんに効くわけではなく、がんによって効いたり、効かなかったりします。そこで、ZSTK474が臨床で使われる場合に、どのようなタイプのがんに使えば良く効くかを見分ける方法、つまり効果を予測する方法を開発します。第二に、PI3Kはがんの悪性化にも関係するといわれていますが、その仕組みはまだ明らかではありません。そこで、それを解明することによって、がんの悪性化を阻止できるようなPI3Kに関連した新たな分子標的薬のシーズ探索を行います。これらの研究の最終目標は、わが国からのPI3Kを標的とする分子標的薬の創製にあります。

PI3Kを標的とする分子標的薬の創製

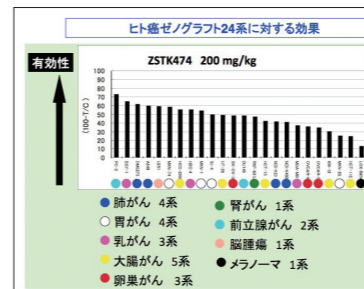


▲ZSTK474の橋渡し研究と新しい創薬シーズの開発によってPI3Kを標的とする分子標的薬の創製をめざします。

3 研究プロジェクトの成果

種々のがんに対するZSTK474の抗がん効果

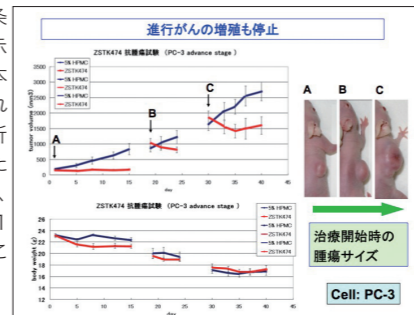
ZSTK474は、ヒトがんゼノグラフト24株に対しいずれにも治療効果を示しました。ただし、治療効果には24株の間で差がみられ、ZSTK474の効くがんと効きにくいがんがあることがわかりました。そこで、この24株をモデルに効果予測のバイオマーカーを探索した結果、バイオマーカー候補を見出すことができました。さらに、前立腺がん同所移植モデル、脳腫瘍同所移植モデルにおいてもZSTK474は有効でした。特に後者は、脳血管門を通過するというZSTK474の長所を生かした効果であり、脳腫瘍での治療効果を期待させる注目すべき成果です。



▲ZSTK474はヒトがんゼノグラフト24株に対し幅広い治療効果を示しましたが、治療効果はがんによって差がみられました。

進行がんに対するZSTK474の効果

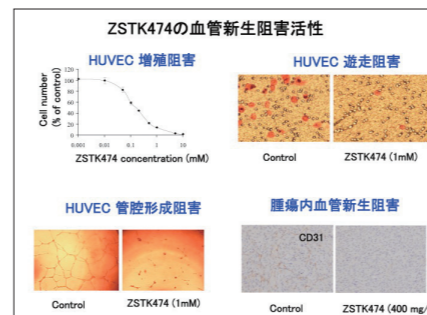
ZSTK474は、ヒト前立腺癌PC-3ゼノグラフトモデルにおいて、治療開始時期を遅くした場合(進行がんモデル)でも、がんの増殖を停止させました。このとき、薬剤投与による体重減少はみられず、進行がん状態での安全性を期待させる結果でした。この点は、タキソールなどの従来型抗がん剤が同条件では強い毒性を示したのと対照的で本剤の利点と考えられます。また、別の解析から、個々でみられた強力な増殖阻害は、ZSTK474の持つG1期停止作用によることが示唆されました。



▲ZSTK474は、ヒト前立腺癌PC-3ゼノグラフトを用いた進行がんモデルにおいても増殖阻害効果を示し、かつ低毒性でした。

ZSTK474の血管新生阻害効果

腎がんRXF-631Lゼノグラフトモデルにおいて、ZSTK474の投与後に腫瘍内の血管新生が阻害されることがわかりました(図の右下)。そこで、ZSTK474の血管新生阻害の分子機序を解析した結果、ZSTK474はがん細胞からのVEGF分泌を抑え、一方で内皮細胞におけるPI3Kシグナル伝達経路を阻害することによって血管新生を阻害することが明らかとなりました。したがって、ZSTK474は、がん細胞の増殖を直接阻害すると同時にがん組織内の血管新生を阻害するという二重の作用で抗がん効果を発揮することが示唆されました。



▲ZSTK474は、腫瘍内の血管新生を阻害しました。HUVECの増殖、遊走、管腔形成を阻害することも確認されました。

参考文献

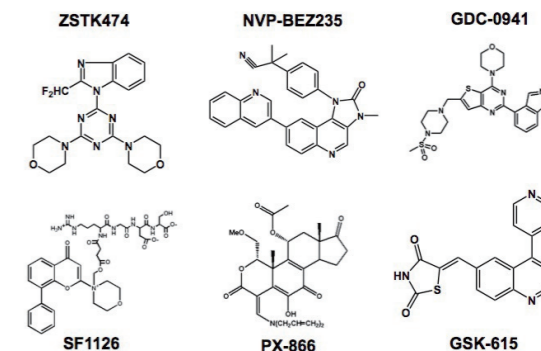
Yaguchi S, Fukui Y, Koshimizu I, Yoshimi H, Matsuno T, Gouda H, Hirono S, Yamazaki K, Yamori T. Antitumor activity of ZSTK474, a new phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor. J Natl Cancer Inst 2006;98(8):545-56.
Dan S, Yoshimi H, Okamura M, Mukai Y, Yamori T. Inhibition of PI3K by ZSTK474 suppressed tumor growth not via apoptosis but G0/G1 arrest. Biochem Biophys Res Commun. 2009;379(1):104-9.
Kong D, Okamura M, Yoshimi H, Yamori T. Antiangiogenic effect of ZSTK474, a novel phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor. Eur J Cancer 2009;45(5):857-65.

4 実用化にあたっての今後の課題及び研究方針

競合する開発品との差別化

本研究を開始した時点では、われわれのPI3K阻害剤研究は世界に先駆けた形で優位性を保っていましたが、その後4年の間に競合するPI3K阻害剤が続々と開発され、現在は激しい開発競争が行われています。したがって、競合する開発品との差別化を行い、ZSTK474の特徴を見出すことが今後の課題です。PI3Kは、スーパーファミリーを形成し、複数のタイプが知られています。通常PI3Kといえば、タイプ1 PI3Kを指しますが、その中にも4種のアイソフォームが存在します。そのほかタイプ2のPI3KやmTOR, DNA-PKなどのPIKKファミリーも知られています。これらに対する酵素阻害の特異性の違いは重要と考えられますので、現在PI3Kスーパーファミリーの各メンバーに対する特異性について、ZSTK474の他の競合する開発品との間で比較検討を行っています。

競合する開発中のPI3K阻害剤



▲現在多数のPI3K阻害剤が開発され、ZSTK474と競合しており、この分野の注目度の高さがわかります。

今後の課題

ZSTK474を臨床試験に進めるにあたり、安全性の確認はきわめて重要です。本研究計画では、ZSTK474をマウスに投与しその後肝臓で起こる遺伝子発現の変化をトキシコゲノミクス的手法により解析することが予定されており、その方針に沿って安全性の研究を進めます。また、ZSTK474の開発と平行して、ZSTK474に代わるバックアップ化合物の開発を進める必要があります。そこで、これまでの研究で確立したHTRFアッセイ法に基づくPI3K阻害剤のスクリーニング系を用いてバックアップ化合物として新たなPI3K阻害剤の探索を進めます。一方、PI3Kの上流としてErbB3、PI3K下流としてSWAP-70などはがん悪性化に関わっていることが本研究で明らかになってきました。これらに対する阻害剤のスクリーニング系を立ち上げ、阻害剤探索を行い、PI3K経路に関わるあらたな創薬シーズの開発を進めることも今後の課題です。

今後の課題

1. トキシコゲノミクスによる安全性の研究
2. バックアップ化合物の開発

▲今後の課題として、ZSTK474のトキシコゲノミクスによる安全性解析およびバックアップ化合物の開発があげられます。