

【原子力カウポイント74】スルファサラジンによるがん幹細胞標的治療

「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（図1）。今回はその第一回目として、慶応大学佐谷秀行教授の挑戦を探ってみます。

ゆりちゃん：佐谷教授は、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：本シリーズでは前回、「がん幹細胞は、放射線や抗がん剤によって発生する“活性酸素”の量を減らし、自爆死（アポトーシス）を防御する仕組みを持つ」と紹介しました。図2を見てください。注目してほしいのは、がん幹細胞に含まれる特殊なたんぱく質“CD44 バリエントアイソフォーム（以下 CD44 バリエントと略す）”と、その表面にある特殊なポンプ“x CT”です。CD44 バリエントが x CT に結合して安定化するとポンプの働きが活性化し、外部から“シスチン”というアミノ酸をどんどん取り込む機能が高まります。すると、がん幹細胞の中で“グルタチオン”と呼ばれる抗酸化物質が増え、活性酸素が消去され、がん幹細胞の自爆死が抑えられて生き残る確率が高くなります。そこで教授は、CD44 バリエントの働きを抑える薬を見つけて、x CT ポンプの能力を下げることができれば、シスチンの取り込み量が減り、がん幹細胞が弱体化すると思えました。

ゆりちゃん：CD44 バリエントの働きを抑える薬はどのようにして探すのですか？

タクさん：実はこの研究は、文科省が目標を定めた戦略的創造研究推進事業（CREST）「人工癌幹細胞を用いた分化制御異常解析と癌創薬研究」の一つとして進められています。教授は、CREST のプロジェクトを提案する段階から、「既存薬のライブラリーを作り、その中からがん幹細胞に効くものを探したい」と思っていたそうです。ほかの疾患に使われていた既存薬であれば、安全性は担保され、患者が使ってきたという実績もあるため、もし「親玉」がん幹細胞に効くとわかれば、実用化までの道のりは遠くないと期待したのです。そうして、1500 種類にも及ぶ薬剤ライブラリーを、当該プロジェクトの中で構築しました。

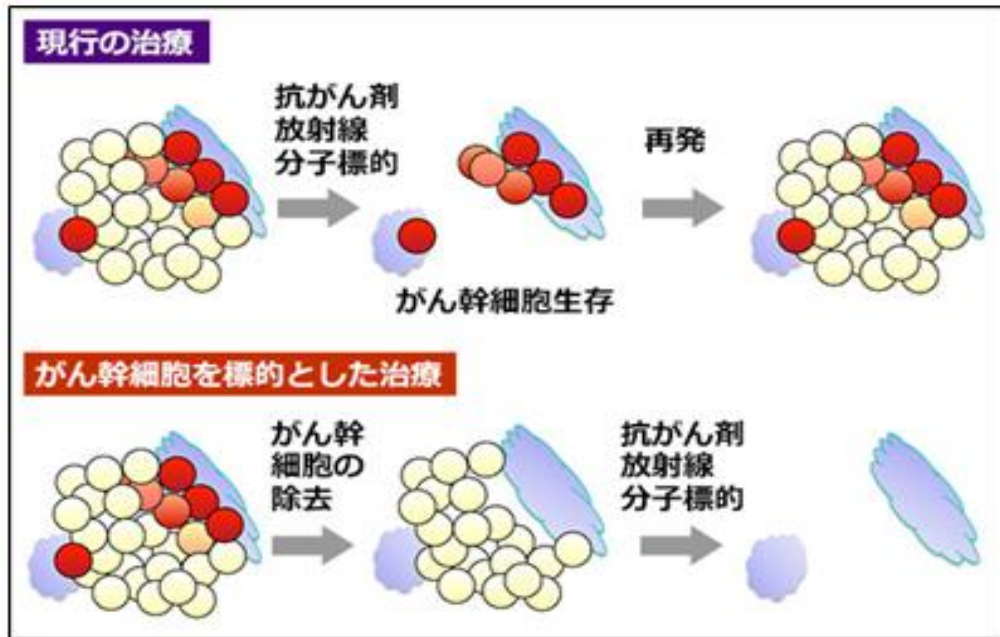
ゆりちゃん：薬剤ライブラリーの中から目的とする薬は見つかったのですか？

タクさん：教授は、科学技術振興機構ニュース（2012年9月）の中で、「それが、あったのだ。“スルファサラジン”という薬だ。これは抗がん剤ではなく、慢性関節リウマチや潰瘍性大腸炎で使われている安価な薬だ。けれども、シスチンを細胞内に取り込めなくするという効用があり、腫瘍を持つマウスに毎日投与すると、腫瘍の増殖だけでなく、転移までも抑えることができた」と述べています。

ゆりちゃん：ヒトを対象にした臨床試験は行われているのですか？

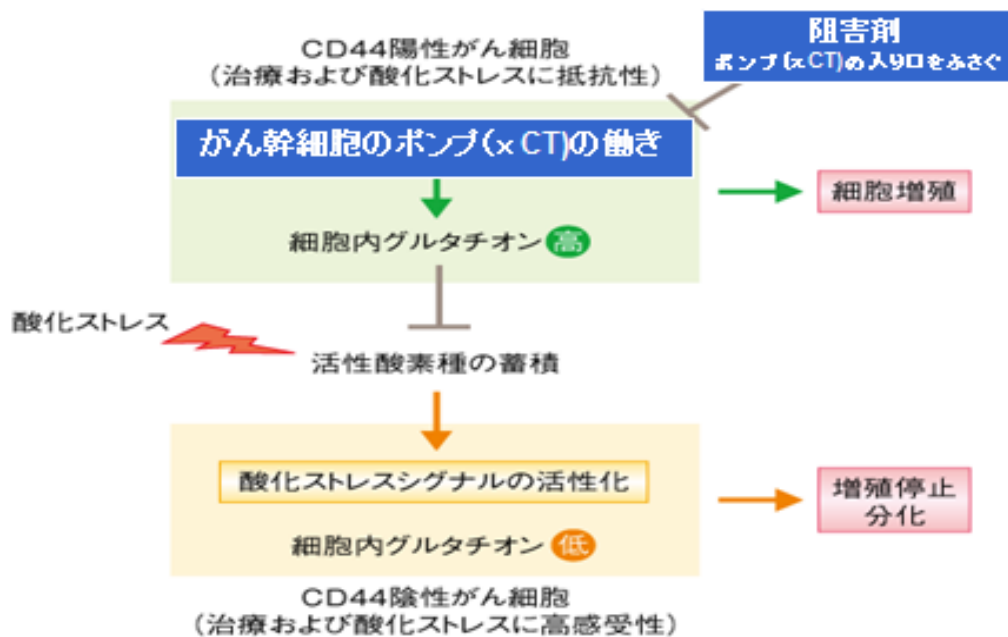
タクさん：基礎研究から導かれた治療概念をヒトについて検証する“Proof-of-concept”（POC）試験が、2013年4月から国立がん研究センターにおいて、進行胃がん患者にスルファサラジンを投与する方法で進められています。同センターでは、「がん幹細胞を標的とする治療の臨床研究は本試験が国内初だ。本試験で有効性が実証されれば、切除不能の固形がんでも薬物療法によって根治できる可能性がある」と述べています。今後の行方が注目されますね。

（原産協会・人材育成部）



がん幹細胞(赤)は抗がん剤や放射線に対して抵抗性が高く、治療後に生残りがんを再発すると考えられる。

図1 がん幹細胞理論に基づくがん治療(がん研究読本6、2016年3月15日より)



「用語解説」 CD44陽性がん細胞: 細胞表面にCD44というタンパク質を持つ細胞

図2 CD44陽性のがん細胞に対する治療戦略
(参考: DOI: 10.7875/first. Author. 2011. 051)