

A screen for cancer killers

がんの殺し屋をふるい分け

Elie Dolgin doi:10.1038/news.2009.822/13 August 2009

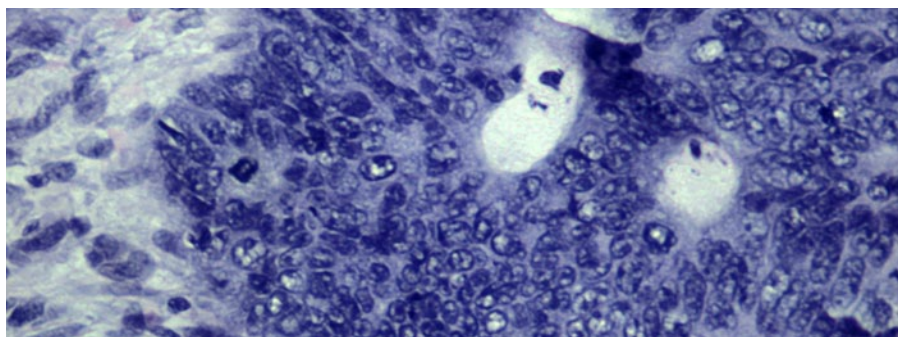
がん増殖の黒幕細胞を狙い撃つ薬剤を見つける方法が開発された。

NEWS.COM
がん幹細胞は、がんの増殖を開始させ維持する、がんの元凶となる細胞だと考えられている。このほど、がん幹細胞を特異的に攻撃する薬剤を見つけ出す新しい手法が開発され、今後、製薬会社や研究者のがんと戦う方法が変わるかもしれない。

「我々は、がん幹細胞を狙い撃つ薬剤を見つけ出せる、従来にはなかった体系的な方法を手に入れたのです」と話すのは、マサチューセッツ工科大学およびブロード研究所（米国、ケンブリッジ）の Piyush Gupta である。彼は、Cell 2009 年 8 月 21 日に掲載された研究論文¹の筆頭著者である。

Gupta たちは、この技術を使って、がん幹細胞を選択的に死滅させることができる化学物質の 1 つを初めて見つけ出した。この物質は飼料に添加され、ブタやニワトリにごく一般的に使われている抗生物質で、乳がんの化学療法で広く使われている薬剤を使った場合に比べて、乳がん幹細胞の比率を 100 分の 1 以下に減らすことができた。

たいいていのがん治療では腫瘍細胞の大多数を除去するのだが、それではこの疾患の元凶であるがん幹細胞を取り除くことはできず、がんが再び猛烈に活発化することがよくある。そのため、がん幹細胞を選択的に狙い撃つ薬剤の探索が行われてきたが、これらの「再犯細胞」は非常に数が少ないため、候補となる化学物質のスクリーニングがこれまでほとんど不可能だった。そこで、マサチューセッツ工科大学の Robert Weinberg と Eric Lander が率いるこの研究チームは、ある裏技を使って、がん幹細胞に似た細胞を多数作り出し、本物の標的であるがん幹細胞をめがけて飛んで行く「分子ミサイル」を見つけようとした。



乳がん幹細胞を死滅させる薬剤が見つかった。

研究チームは、乳がん細胞の中のある特定遺伝子 1 つの発現を抑制することで、これらの細胞を、人体の大部分を構成する細胞種である上皮細胞から、幹細胞に似たさまざまな特徴をもつ間葉細胞へと転換させたのである。できた細胞はがん幹細胞と同じ分子的特徴を備えており、同様の薬剤耐性ももっていた。そこで、これらの細胞を使って約 1 万 6000 種類の化学物質をスクリーニングしたところ、32 種類の候補物質が見つかった。この候補リストをさらに絞り込んで得られたのが、家畜やペットの餌によく混ぜられている、サリノマイシンという抗生物質だったのだ。

薬探しの戦い

候補化学物質を手に入れた研究チームは、今度はそれを標的である乳がん細胞株の幹細胞でテストした。サリノマイシンと、進行性乳がん患者の治療に使われているパクリタキセル（商品名「タキソール」）との比較解析を行ったところ、サリノマイシンは再三にわたりがん幹細胞の比率を減少させたが、パクリタキセルでは逆の効果がみられた。「これは間違いなく一歩前進です」と、トロント大学（カナダ）でがん研究に携わる John Dick は

述べている。彼は今回の研究にはかかわっていないが、がん幹細胞の存在を初めて示した研究で知られる。

サリノマイシンががん幹細胞をどうやって根絶するのか、また、臨床で実際に使えるかどうかは必ずしもはっきりしていない、と Gupta はいう。研究チームは現在、さまざまな進行度の腫瘍にサリノマイシンを使って腫瘍形成の阻止効果を調べたり、がん幹細胞特異的に攻撃する候補物質をほかにも見つけようと、大規模なスクリーニングを行ったりしている。

ベイラー医科大学（米国、テキサス州ヒューストン）の乳がん研究者である Michael Lewis の話では、今回の論文により、製薬業界は、腫瘍形成の開始能を阻害する薬剤のスクリーニング法を再検討することになるだろうという。そして、「もし私が大手製薬会社の立場で、商品として抱える化学物質が 3 万種類あれば、それらをすべて試してみますね」と話している。ただ、今回の研究では、実際の腫瘍から採取した検体ではなく、がん細胞株でサリノマイシンの効果を調べており、これが唯一の弱点だと、彼は指摘している。（船田晶子 訳）

1. Gupta, P.B. et al. Cell, 138, 645-659 (2009)