

TOPICS 03

薬剤溶出性ステントによる冠動脈インターベンション治療から学ぶ癌治療

金沢大学 消化器・乳腺外科 太田哲生

私は、癌研究のなかでも、とくに進行固形癌における浸潤・転移のメカニズム解明とその治療法の開発に取り組んできた。そのなかでも、最近の関心事は、癌細胞の上皮・間葉系移行 (epithelial mesenchymal transition) における筋線維芽細胞 (tumor associated myofibroblast) の役割とその制御法についてである。私は、その解明の糸口になると思われることが、循環器内科領域での薬物溶出性ステントを用いた冠動脈インターベンション (PCI) 治療の基礎研究のなかに隠されている可能性があると感じたので、早速薬物溶出性ステントの開発に携わった研究者の方々と討論する機会を設けさせてもらった経緯がある。その過程のなかで、癌細胞の上皮・間葉系移行を抑制するための薬物治療のヒントが薬物溶出性ステント治療にあると確信したので、その内容を会員の皆様方に紹介したい。

最近、難治性の進行固形癌を征圧するには、癌細胞だけではなく、それを取り巻く腫瘍間質細胞、とくに血管内皮細胞や筋線維芽細胞との相互作用の病態を詳細に解明し、癌細胞だけでなく間質細胞も癌治療の標的とすることが治療上の重要な戦略であると考えられている。しかし、これまでの“癌と間質の相互作用”に関する基礎研究に関しては、発癌過程 (carcinogenesis) における研究は多くあるものの、すでに出来上がってしまっている進行癌での微小環境における“癌と間質の相互作用”については、十分に研究がなされているとは言い難い。多くの癌組織内で豊富に産生されている TGF- β 分子に注目した場合、発癌過程においては TGF- β は癌細胞の発生を抑制して善玉として機能していると考えられている。しかし、進行固形癌において、

TGF- β は基本的には浸潤・転移を促進させる方向に作用することが知られている。すなわち、癌細胞に上皮・間葉系移行が誘導されると、癌細胞の浸潤・転移能が亢進するのである。このほか、癌組織内で過剰に産生された TGF- β には調節性 T 細胞を誘導して免疫能を低下させ、さらには既存の血管内皮細胞に作用して endothelial barrier dysfunction を惹起させて腫瘍間質圧を高め、抗癌剤の腫瘍組織内移行を低下させたり抗癌剤抵抗性を高めるなど、総合的には悪玉として機能していることも最近明らかにされてきている。さらに、われわれの最近の研究でも、癌組織内に高濃度で存在する TGF- β は、腫瘍内で産生されるアンジオテンシン II (RAS independent angiotensin II generating system によって腫瘍組織内で産生される) や腫瘍由来のトリプシン、さらには肥満細胞由来のトリプターゼなどの線維化促進因子とともに、腫瘍内に存在する線維芽細胞 (肝や脾組織では、線維芽細胞以外に星細胞も関与する) を活性型の筋線維芽細胞 (線維芽細胞や星細胞にはアンジオテンシン II の受容体であるアンジオテンシン type 1 受容体 (AT1) やトリプシンの受容体である protease activated receptor-2 (PAR-2) が発現しており、TGF- β での刺激と同様にそれぞれのリガンドの存在下で細胞内にシグナルが伝達されて活性型の筋線維芽細胞や星細胞に変わる) へと形質転換させることがわかってきた。そして、その筋線維芽細胞や星細胞から分泌される stromal derived factor-1 (SDF-1)、hepatocyte growth factor (HGF) などの増殖因子やケモカインが paracrine として癌細胞膜に発現しているそれぞれのレセプター (CXCR-4 や c-MET) に作用して、TGF- β と同様



に上皮・間質系移行を誘導するのである。すなわち、この上皮・間葉系移行こそが固形癌の浸潤・転移プロセスの first step として重要な病態であり、その情報伝達系の分子メカニズムの

解明 (TGF- β /TGFR 受容体系、angiotensin II /AT1 受容体系、腫瘍由来 trypsin または肥満細胞由来 tryptase/ PAR-2 受容体系、HGF/c-Met 受容体系、SDF-1/CXCR4 受容体系などの相互関係) を行い、それを防止するための癌細胞と間質細胞に共通した分子標的を明らかにし、上皮・間質系移行の制御に主軸を置いた新しい治療法の開発こそが進行固形癌の浸潤・転移治療の突破口になるものと思われる。

ところで、これら上皮・間葉系移行を引き起こす複数のシグナル伝達系を上手に制御する方法として、それぞれのリガンドや受容体に対してアプローチする方法のほか、直接的に筋線維芽細胞の活性を制御する薬物治療があれば極めて有用であることは論を俟たない。そこで、上述したように筋線維芽細胞の活性を制御する薬物治療のヒントが循環器内科領域での薬物溶出性ステントによる冠動脈インターベンション治療にあることがわかったので、その内容を以下に述べる。

循環器内科領域では、冠動脈インターベンション治療の際に非被覆金属ステント (ベア・メタリックステント) を使用すると、新生内膜肥厚が惹起されて再狭窄が起こることが臨床上の大きな問題であった。しかし、シロリムス (mTOR を阻害する免疫抑制剤) やパクリタキセルを用いた薬物溶出性ステントが登場して以来、新生内膜肥厚に起因する再狭窄が劇的に減少した事実がある。この新生内膜肥厚

の機序に関しては、以前より血管中膜由来の“収縮型”平滑筋細胞 (筋本来の収縮機能を有する細胞) が脱分化を起こして“合成型”平滑筋細胞 (細胞外マトリックスなどを合成する能力を有する細胞) に形質転換したものが内膜側に遊走・増殖して新生内膜肥厚が形成されるという Ross の仮説が一般的に受け入れられてきた。しかし、近年の幹細胞研究の急速な発展によって、障害を受けた血管のリモデリングや再生・新生には遠隔の幹細胞が関与することが注目され始めてきた。現在徳島大学循環器内科学教授の佐田らは、東京大学在籍中に各種動脈硬化モデルを用いて、骨髄由来の細胞が流血中に血管前駆細胞として動員された後に障害血管に定着し、平滑筋様細胞に分化して新生内膜肥厚の病変を形成する可能性のあることを内外で最初に突き止め、世界中から注目されたのである。そして、現在では、新生内膜肥厚部に見られる平滑筋様細胞の由来は、骨髄由来の fibrocyte や血管外膜に在住する fibroblast が炎症性サイトカインなどによって活性型の筋線維芽細胞に形質転換したものであり、再狭窄は細胞外マトリックス (1 型コラーゲン) を過剰に合成・分泌 (線維化) することで起こる血管壁損傷に対するリモデリングであると理解されるようになった。そして、この筋線維芽細胞の遊走や増殖を抑制する薬剤の候補としてあがったのが、多くの抗癌剤のなかでも脂溶性で組織移行の良いシロリムスやパクリタキセルであったという事実である。さらに、この新生内膜肥厚による再狭窄の治療には、パクリタキセルを用いた薬物溶出性ステント治療に加え、アンギオテンシン受容体ブロッカー (アンギオテンシン type 1 受容体を標的にした高血圧の治療薬である) を加えると、さらにその効果が増強することが推察されており、現在臨床試験が行われている。

ところで、日常診療でパクリタキセルを抗癌剤として使用する場合には、パクリタキセルの cytotoxic 作用 (細胞分裂装置の紡錘体に作用して細胞周期を G2M 期で停止させ、その後アポトーシスを誘導する) を期待して使用しているのが一般

的である。しかし、ブタなどの大動物を用いた冠動脈インターベンション治療に用いるための薬物溶出性ステント開発の詳細な研究のなかで、低用量パクリタキセルは、ある種の癌細胞や血管平滑筋様細胞に対して G1 arrest を誘導 (cytostatic 作用) して遊走や増殖を抑制するが、決してアポトーシスを誘導しないことが明らかにされたのである。また、これら循環器内科領域での研究とは別に、基礎の分野でも、微小管安定化剤であるパクリタキセルは、細胞内での TGF- β シグナルの SMAD 系のみならず non-SMAD 系の RhoA/ROCK も抑制する作用のあることが知られており、実際にパクリタキセルを TGF- β シグナルを制御 (安定化した微小管は SMAD2, 3 との結合能が増強し、その結果 SMAD2, 3 の核移行が抑制される) する目的で使用している研究論文があるのに私は注目したのである。すなわち、これら循環器領域や基礎研究分野での研究成果から、低用量パクリタキセルは、微小管の安定化を介して筋線維芽細胞内や癌細胞内での TGF- β シグナルを制御し、しかも cytostatic な G1 arrest を誘導することから、癌組織内での上皮・間葉系移行を制御する可能性がきわめて高い薬物であることが示唆される。そして、その効果をさらに上乘せさせるには、アンジオテンシン受容体ブロッカーの併用がより効果的であることも推察されるのである。

さらに、最近のトピックスとしては、低用量のタキサン系抗癌剤や Gemcitabine などの抗癌剤は免疫能を下げないどころか、むしろ調節性 T リンパ球 (Treg) を抑制して免疫能を強化 (パクリタキセルの場合は、免疫担当細胞に発現している toll like receptor-4 を介した細胞内シグナル伝達とは無関係に免疫能が強化するという報告がある) することが報告されているが、その機序の 1 つにパクリタキセルの TGF- β シグナル制御や癌組織中 TGF- β 濃度の低下が関与している可能性が十分考えられる。実際の日常診療でも、低用量パクリタキセルは、骨転移を伴う乳癌患者などの緩和治療に用いられており、疼痛の軽減や QOL の改善などの症状緩和効果

がそれなりに得られたという症例報告が少なからず見られることから、低用量パクリタキセルは上述した薬理作用を介して生体内でうまく機能している可能性が十分推察される。私どもの施設でも、終末期の緩和治療のなかで、低容量パクリタキセルとアンジオテンシン受容体ブロッカーに低容量バルプロ酸 (デパケン[®] は癌性疼痛用の鎮痛補助薬であり、およそ 400-600mg/日を目安に使用) を用いたところ、オピオイドの減量と QOL の改善が得られた症例を経験するようになった。なお、紙面の都合でバルプロ酸の有用性については割愛するが、この薬剤はヒストン・デアセチラーゼ阻害作用 (エピジェネティクス制御異常の解除を目指した治療にも臨床応用が可能な薬剤である) を有するユニークな薬剤で、微小管の α -チューブリンのアセチレーションを誘導してパクリタキセルの効果を増強させるほか、筋線維芽細胞内の HDAC1,4 などにも直接作用してその機能を制御する可能性のある薬剤と考えているからである。

このように、進行した固形癌の治療の際に、低用量パクリタキセルにアンジオテンシン受容体ブロッカーと低容量バルプロ酸を抗癌剤治療の補助薬として上手に使用することで、進行固形癌の上皮・間葉系移行の制御、免疫能の強化、さらには抗癌剤抵抗性の改善などの薬理効果が得られる可能性があり、現在私どもの教室ではこれら抗癌剤補助薬を用いた癌治療の基礎的研究や臨床試験に取り組んでいるところである。

近 況

金沢大学の外科学教室には、本邦初の膵頭十二指腸切除術を施行した故久留勝教授、膵全摘や肝右葉切除術を施行した故本庄一夫教授、膵胆道癌に対する拡大郭清膵頭十二指腸切除術を開発した故宮崎逸夫教授など、多くの先達によって築かれた肝胆膵外科学に関する偉業があります。この世界に誇れる肝胆膵外科学の伝統を受け継ぎながら、生命科学の時代に相応しいオリジナリティのある基礎および臨床研究にも研鑽を積んでいます。