



## 抗がん剤開発の夢を追い続けて 一劔を磨く

千葉県がんセンター研究所 研究所長 永瀬 浩喜

「一劔」。熊本大学第二外科小川外科では、小川道雄教授が医局員一人ひとりにメスを送ってくださっていた。そのメスには小川教授が一人ひとりに考えられた銘が刻まれている。私の机の上には「一劔」と刻まれたメスがいつも置かれている。これは十年一劔を磨くという唐の詩人賈島の「十年磨一劔 霜刃未曾試 今日把似君 誰為不平事」訳して「十年一劔を磨く、霜刃未だ曾つて試みず、今日把りて君に似う、誰か不平の事を為さん」の漢詩からきていると教えていただいた。辞書には、「長い間、武術の技を練り、力を発揮できる機会を待つことのとえで、転じて、復習の機会をうかがうたとえにも用いられる。」とある。一振りの劔を、十年もの長い間磨き続けよとの小川教授が私に期待したもの、それはきっと十年かけて、一つの劔（治療法）を磨き上げること、がんに対する復讐を志すことを期待された非常に重い言葉であると信じてきた、先生の思いが込められている。謬らずもこの十年という期間は、通常の薬剤の開発に必要な期間でもある。私が基礎研究を志し、創薬開発に足を踏み入れていくことを小川教授は初めから見越しておられたのかもしれない。一つの劔（治療薬）を磨き上げよと託してくださったのかもしれない。

医師になると決めたときに、病気の患者を治すのであれば、やはり将来性のある若い人、子供を治したいと考えていた。ためらうことなく、小児外科を担当していた当時の第二外科、世良好史講師（後の小児外科初代教授）に師事することを決め、第二外科に入局した。間もなく赤木教授の御退職に伴い、小川教授が大阪大学第二外科より赴任された。一般外科研修を終え、医員として大学に残り、小児外科で小児がんや胆道閉鎖症の治療に専念していた。当時、胆道閉鎖症には肝移植が導入され光が見えてきたと思えたのだが、小児固形腫瘍、とくに神経芽腫

は治らない病気であった。厄介なのは、一度治ったように見えるが小学校に通えるようになるころ再発する。入院と退院そして外来に通いながらの学校生活を長く続け、繰り返しながら、小学校の高学年になるころ、不幸な転機を迎えることとなる。家族の悲嘆は計り知れない。この小児がんの子供たちを看取っていくうちにがん治療の研究をしなければならぬと決心した。大学院の試験を受け、合格したが病棟務めが続いた。そんななかでのある日の回診中の出来事であった。当時の回診は、第二外科の病棟が4階、5階、6階、12階と分散していたこともあり、1階から歩いて階段を12階まで登りながら進められていた。小児外科は4階と5階に分かれていた。読者も推察の通り、主治医や研修医は、ダッシュで先回りするため階段を駆け上らなければならない。4階の患者の回診の後いつも通り、教授の横を駆け上がっていたとき、突然呼び止められた。「おい永瀬、東京に行ってみるか？」「癌研に中村裕輔というのがある。そこで研究をして来んか？」運命の転機である。もともと小児がんを治す薬剤を開発するには、大人のがんを研究し薬剤を開発し、小児がんに適応拡大するしか方法がないと考えていた矢先であり、大腸がんなどのがん研究で高名な中村先生に師事することは願ったりかなったりと考えた。このようにして大学院入学後まもなく当時大塚にあった癌研究会癌研究所に国内留学し、東京での研究生生活が始まった。365日休むことなく研究に明け暮れ、家族性大腸腺腫症（FAP）の原因遺伝子APCが同定され、その遺伝子の変異解析から、多くの孤発性の消化器がんでも次々に変異が見つかっていった<sup>1)</sup>。中村研で2年が過ぎ論文も作成し<sup>2)</sup>、外科医に戻ることを考えていたとき、留学の話が出てきた。ヒトのがん遺伝学を中村研で学んだが、この方法では多遺伝子疾患であるがんの遺伝背景を見

つけることは当時困難であった。そこで、当時注目されつつあった実験動物であるマウスを利用した多遺伝子疾患の研究を進めることとし、スコットランドのビートソンがん研究所のアラン・バルメイン教授の下でマウス化学発がんの遺伝子研究を始めた。ここでも2年の研究期間が過ぎるころ、研究成果も順調に報告できた<sup>3)</sup>。そのころ、p53遺伝子の発見者であるデービット・レーン教授が、スコットランドのダンディー大学に移られ、サイクラセル社という創薬ベンチャーを設立した。p16遺伝子や遺伝子治療の研究をわれわれのビートソン研究所の中に実験室を構え研究を始めたのである。ビートソンとサイクラセルには多くの研究者が訪れ、その中にスコットランド出身のフランク・マコーミック博士もいた。ちなみにMc (マク) はスコットランドのクランでありスコットランドの苗字の多くで最初につく、マクドナルドもそうである。フランクはカイロン社の開発から転身サンフランシスコベイエリアにONYX社を設立し、RAS遺伝子に対する治療薬の開発を精力的に行っていた。1990年代、実験動物による創薬標的のスクリーニングと薬剤のスクリーニングを行うことが注目され始めた時期でもあり、GSKのR&Dのトップにもマウスの研究者、ピーター・グッドフェロー博士が就任した。がん抑制遺伝子の発見もポジショナルクローニングという非常に遠回りに見えるリーバースジェネティクスで概念で見つけられてきた。非常に遠回りに見えるマウスの研究がこのとき創薬と結びつくこととなったわけである。フランクは、アランをONYXの研究所長として迎え、私もプロジェクトリーダーとして迎えられ、初めてONYXを訪れた1996年、ちょうどRAF阻害剤のアッセイ系ができ、現在のソラフェニブにつながる最初のスクリーニングが始まっていた。5000の低分子化合物という非常に小さなライブラリーであったが、このまさに最初のスクリーニングでソラフェニブの元となる化合物が同定された<sup>4)</sup>。ソラフェニブは、腎臓がん肝臓がんにおいて現在使用されているが、大腸がんの肝転移症例の臨床試験でソラフェニブに勝ったレゴラフェニブもソラフェニブのデリバティブである。このソラフェニブがFDAで承認され市販されたのが2005年で、日本での承認が2007年、約10年が開発から販売までか

った。諮らずも、ソラフェニブは今小児がんで臨床試験が進められている。私が基礎研究に飛び込むときに考えていたことが、巡り巡って実現しつつある。つまり、基礎研究を進め成人がんに対する抗がん剤を開発し、適応を拡大して小児がんまで治療するという夢が現実化したのである。私がやったこととは言えないが、少なくとも10年が費やされ、このソラフェニブ開発の成功に関与することはできた。大学院に入学し、基礎研究を始めて10年が経ち、2001年、ロズウェルパーク癌研究所に准教授として迎えられ、さまざまな抗がん治療開発のための研究に取り組むこととなる。さらに約10年、千葉県がんセンターに研究所長として迎えられ、創薬研究に本腰を入れている。

エピゲノムの研究を始めたのが、1999年、組織ごとにDNAのメチル化があることを突き止め、10年後、2009年に、ゲノム上の特定の遺伝子のヒストンの修飾を変更する技術を開発し特許申請に至った。この成果は京都大学との共同で薬剤のみによるiPS細胞の樹立に結びつこうとしている<sup>5)</sup>。

現在、ソラフェニブが承認された2005年から10年が経とうとしている。第二のソラフェニブを開発するため、日本で創薬研究プロジェクトを開始することになったのも2005年である。そして創薬開発のためのプラットフォームを形成する足がかりができつつある。開発中のKRAS変異特異的な抗がん化合物KR12の開発であり、一つの薬剤を創るということではなく、ゲノムDNAを標的にすることで、多くの薬剤を合成できる仕組みが創薬プラットフォームとして確立されつつある。そして「がんドライバー遺伝子を標的としたアルキル化剤」の特許申請に昨年こぎ着けた(図1)。臨床試験を開始するためにはまだまだ乗り越えなければならない研究課題も多いが、1日も早く臨床試験を開始し、10年後いや1日も早く、難治性のがんで苦しむ患者に福音が届けられることと、この創薬プラットフォームから抗がん剤を患者に送り出せる日を夢見て日夜研究に励んでいる。

さらに、この創薬プラットフォームはあらゆる癌に対する薬剤を自動合成できる仕組みを開発するものであり、他の疾患にも拡大できると信じている。これは、治療法のない難治性疾患で苦しむ患者に対

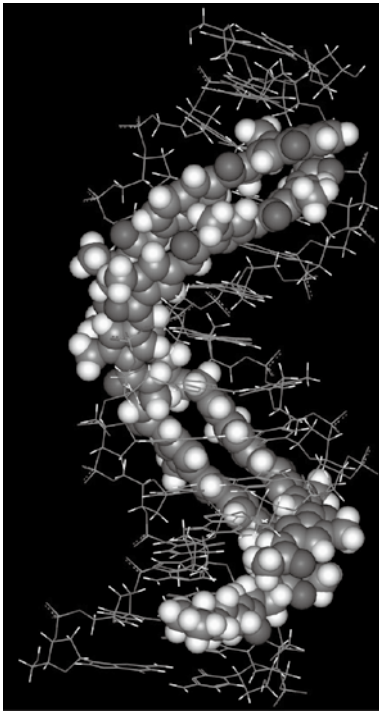


図1 DNAと結合するアルキル化剤のモデル  
格子状のDNA 2重らせん3次元モデルの副溝（マイナーグループ）に円形構造で示したアルキル化剤がDNAの配列を認識して結合する3次元モデルを示す。

する（アンメットニーズな）治療法が開発できる可能性を秘めているといえる。そして、最終的には小児がんの患者や難治性の小児疾患にも薬剤を届けられる日が来るものと期待している。

次の10年そしてその次の10年、われわれがどれだけのものを成し遂げられるかはわからないが、一劍に留まることなく、たくさんの劍を創る創薬開発を進め、10年後に、それぞれの薬が美しい花として開いていくことを夢見て、考えを共にする多くの研究者、仲間たちと、ただひたすらに創薬という劍を磨き続けたい。がんへの本当の意味でのリベンジは磨き上げた劍たちを使ってこれから始める。

少し大げさに書いてしまったが、PD1抗体などの抗体療法やSiRNA、miRNAの核酸治療が脚光を浴び、がんの治療も夢でなくなると考えられつつある。しかし、がんは必ず耐性機構を作ってくるだろう。そのがん耐性ができる隙間を埋める劍は、いま磨き始めなければならない。

#### Reference List

- 1) Nagase H, Nakamura Y. Mutations of the APC (adenomatous polyposis coli) gene. *Hum Mutat* 1993;2:425-34.
- 2) Nagase H, Miyoshi Y, Horii A, Aoki T, Ogawa M, Utsunomiya J, et al. Correlation between the location of germ-line mutations in the APC gene and the number of colorectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Res* 1992;52:4055-7.
- 3) Nagase H, Mao JH, Balmain A. Allele-specific Hras mutations and genetic alterations at tumor susceptibility loci in skin carcinomas from interspecific hybrid mice. *Cancer Res* 2003;63:4849-53.
- 4) Lyons JF, Wilhelm S, Hibner B, Bollag G. Discovery of a novel Raf kinase inhibitor. *Endocr Relat Cancer* 2001;8:219-25.
- 5) Pandian GN, Nakano Y, Sato S, Morinaga H, Bando T, Nagase H, et al. A synthetic small molecule for rapid induction of multiple pluripotency genes in mouse embryonic fibroblasts. *Sci Rep* 2012;2:544.