

旬の  
研究紹介

## がん治療の有害事象を軽減する p53 制御剤の開発

■ 医用理工学分野 教授 森田 明典

現在、継続的ながん医療を受けている日本の患者数は、約150万人に上り、その内の約3割が放射線治療、約8割が化学療法の適応となります。つらく苦しい治療を乗り越えて克服するというがん治療のイメージは、正常組織障害というリスクと引き換えにがん根治という利益を得る以上やむを得ないという考えに基づきますが、これらの治療における有害事象は軽微なものも含めると発生率は高く、根治に必要な投与量と許容できる正常組織障害発生率の兼ね合いが処方できる投与量の限界も決めており、結果として多くの患者にQOLに関わる多大な負担を強いています。

腸管は代表的な放射線感受性組織であり、腹部及び骨盤領域の腫瘍に対する処方線量を制限するリスク臓器です。放射線治療においては、分割照射により正常組織障害の程度は軽減されるものの、腸管が照射野に近接している場合には、治療開始後数週間て出現する放射線性腸炎のほか、数か月から数年後に腸管の狭窄、閉塞、潰瘍などで、まれに外科的手術が必要になる場合もあります。また、化学療法剤の多くはDNA損傷応答を誘導することによりがん細胞を殺傷しますが、造血器官である骨髄はDNA損傷に対して極めて鋭敏で、正常組織においては骨髄抑制を引き起こし血液成分の減少を招くため、その対策が非常に重要です。

このように腸管や骨髄はDNA損傷を誘導するがん治療モダリティにおいて特段の配慮が必要な高感受性組織であり、がん治療においてさらなる対策が必要なりリスク臓器です。当研究室では、DNA損傷の初期応答因子であり、損傷を受けた細胞のその後の運命を決める制御分子でもあるp53に注目し、その活性を制御する薬剤の開発に取り組んでいます。放射線被ばく後、骨髄組織においてp53はアポトーシスを誘導し、細胞死を促進するようにはたらく一方、非造血器系の細胞では、放射線によって

核内のDNAが傷ついた細胞の分裂増殖を抑え、生じたDNA損傷を修復するための時間的余裕をもたらす増殖遅延遺伝子を活性化する機能もあるため、被ばく後の腸組織では、p53は細胞死に抵抗するはたらきをします(Science 327, 593-596, 2010)。このように組織によって相反する細胞死制御活性を示すため、防護対象となるリスク臓器のp53の役割に応じ、p53の制御方法を変える必要があります。

私たちは、最近の研究により、「p53制御剤」には、「p53阻害剤」と「p53調節剤」の2つのタイプがあり、全身被ばくによる骨髄抑制には、「p53阻害剤」、局所被ばくによる腸障害には、「p53調節剤」が有効であることを明らかにしました。p53制御剤の有効性として述べておきたいこととなりますが、多くのがんでは、p53が変異していたり、ウイルス由来の因子によってp53が不活性化されていたりするため、p53制御剤による防護効果はp53が正常にはたらいっている細胞だけに作用することも特徴です。

なお、私たちが現在注目しているp53調節剤は、p53が有する「細胞を生かす」遺伝子の活性化を正常細胞で促進するだけでなく、p53機能を喪失したがん細胞に対しては「DNA損傷に対する感受性を増す」はたらきも持つ画期的ながん治療増感剤です。放射線治療を例にとると、正常組織の選択的防護による1回照射線量の増大や分割照射回数の減少、および総線量の低減が期待されます。現在の標準療法では、平日5回の照射を7週続ける治療計画が普及していますが、本研究を進展させ、通院回数が減らせ、有害事象も減らせ、なおかつ放射線が有する抗腫瘍効果を増大させる画期的な化学放射線増感剤の開発を目指します。苦しいがん治療のイメージから脱却する時代がもうすぐやって来ることを信じて一緒に研究できる方も募集しています。

