

Antitumor Mechanism and Drug Resistance of Nucleoside Antimetabolites

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Endo, Yoshio, Sasaki, Takuma メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00017070

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



【総説】

ヌクレオシド系核酸代謝拮抗剤の作用機序と耐性化
Antitumor Mechanism and Drug Resistance of Nucleoside Antimetabolites金沢大学がん研究所がん病態制御研究部門
細胞機能統御研究分野

遠藤 良夫

愛知学院大学薬学部医療薬学科
生態有機科学講座

佐々木 琢磨

はじめに

我が国で使用されている抗がん剤は約80余種ある。従来、抗がん剤はアルキル化剤、代謝拮抗剤、植物アルカロイド、抗がん抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、免疫賦活剤、その他等に分類されてきたが、最近ではこれらに分子標的薬剤が加わった。従来にはない作用機序を持つ新規抗がん剤の開発はがん化学療法における飛躍的な進歩をもたらしてきたが、gefitinib (Iressa), imatinib (Gleevec), trastuzumab (Herceptin), rituximab (Rituxan)等の分子標的薬剤の導入により、がん化学療法は更に新しい展開を向かえようとしている。

本稿では抗がん剤の中でも長い歴史を持ち、今なお進歩を遂げているヌクレオシド系核酸代謝拮抗剤の作用機序と耐性化機構について、著者らが現在開発中の誘導体の知見を交え概説する。

代謝拮抗抗がん剤の概要

代謝拮抗抗がん剤は、主に核酸生合成前駆体の「似て非なる」誘導体で、核酸の生合成阻害に基づく細胞毒性を基本とした抗がん剤であり、「細胞障害性抗がん剤」に分類され、核酸代謝拮抗剤とも呼ばれる。我が国においては現在約20種の薬剤が用いられており、その主たる作用には、核酸代謝酵素等の標的分子に結合することによりその酵素活性を阻害するものと、DNAあるいはRNA合成酵素の基質となり一旦DNAやRNA鎖に取り込まれた後にさらなる合成(伸長)を阻害するものがある(表1)。代謝拮抗剤は、明確な分子標的と作用機序を有する点では、古典的分子標的薬剤と考えることができるが、現在においてもより有効で、安全性の高い薬剤の開発研究が実施されている。

代謝拮抗剤には5-フルオロウラシル(5-FU)およびその誘導体を含むフッ化ピリミジン系(図1)と非フッ化ピリミジン系薬剤がある。非フッ化ピリミジン系薬剤としては、シタラビン(Ara-C)およびゲムシタビンに代表されるデオキシチジン誘導体(図2A)、メルカプトプリン(6-MP)およびフルダラビン等のプリン系、メトトレキサートに代表される葉酸代謝拮抗剤、その他としてDNA前駆体のdNTP生成に必須のribonucleotide reductase(RR)に対する阻害作用を有するヒドロキシカーバマイド(ヒドロキシウレア)に分類される(図3)。また、ピリミジン系およびプリン系薬剤の中でもD-リボースあるいは2'-デオキシ-D-リボースが結合したものをヌクレオシド系核酸代謝拮抗剤と総称する。

最近まで代謝拮抗剤の中で、固形腫瘍に有効な薬剤は、メトトレキサートを代表とする葉酸代謝拮抗剤とフッ化ピリミジン系薬剤に限られていた。これらの薬剤に関しては、分子標的であるdihydrofolate reductaseやthymidylate synthetaseに対する特異性を高めた誘導体、不活性化代謝酵素に対する抵抗性を改善したプロドラッグ等が今日でも開発されている。中でも、5-FU経口剤テガフルに5-FUの分解酵素であるdihydropyrimidine dehydrogenaseの阻害剤ギメスタット(CDHP)と消化管での局所副作用を軽減させるオタスタットカリウム(Oxo)を配合したTS-1(S-1)は、5-FUをeffectorとし、CDHPが効果増強のmodulatorとして、Oxoが副作用軽減のmodulatorとして作用するbiochemical modulationに基づく代表的な薬剤である(図1)；biochemical modulationとは、ある抗がん剤(effector)に他の薬剤(modulator)を併用することにより、生化学的あるいは薬理学的に明らかな作用機序から、effectorの抗腫瘍効果の増強や副作用の軽減を図る、理論的に裏付けされた併用療法のことを言う。TS-1は胃がんや頭頸部がんの有効性が証明されていたが、現在ではそれらに加え、結腸および直腸がん、さらに乳癌にも適用が拡大され、現在はシスプラチン(CDDP)、タキサン系抗がん剤(パクリタキセル、ドセタキセル)あるいはカンプトテシン等との併用が脚光を浴びている¹⁾。フッ化ピリミジン系抗がん剤は我が国において最も普及している薬剤であり、これらについては多くの成書、総説があるのでそれらを参照されたい。

フッ化ピリミジン系の薬剤と同様に代謝拮抗剤として重要な一翼を担っているのが、プリン系薬剤の6-MPやチオイノシン(チオプリン類)、アデノシン誘導体のフルダラビンやクラドリピン、さらにAra-Cを代表とするデオキシチジン誘導体である。これらの薬剤のほとんどは白血病や悪性リンパ腫等の血液細胞腫瘍に対する有効な治療薬である。しかし、単剤での固形腫瘍に対する効果は極めて低く、唯一、固形腫瘍に対する有効性が確認されている薬剤が後述するゲムシタビンである。著者らは、北海道大学薬学部の松田彰教授グループとの共同研究により、固形がんに対しても有用な核酸代謝拮抗剤抗がん剤として、デオキシチジン誘導体(CNDAC, DMDC)およびエチニルヌクレオシド類(ECyd, EUrd)を開発し、それらの抗腫瘍作用機序と耐性化機序の解明研究を行ってきた²⁾。中でもCNDACとECydは白血病細胞のみならず種々のヒト固形腫瘍細胞に対して優れた抗腫瘍活性を示す(図2B)。現在、CNDACとECydは米国において第一相臨床試験が行われており、臨床応用が期待されている。

デオキシシチジン誘導体 (Ara-Cとゲムシタピン)

Ara-Cは、1950年代にバハマのピミニ島に生息する海綿動物 *Cryptotethia crypta* より見出された spongothymidine (3-β-D-arabinofuranosylthymine) と spongouridine (3-β-D-arabinofuranosyluracil) を母化合物として分子設計および化学合成され、シトシンのリボース2'位の水酸基をエピメリ化したヌクレオシド誘導体である。Ara-Cは、急性白血病の第一選択薬として現在でも頻繁に用いられる薬剤である。一方、ゲムシタピンはデオキシシチジンのリボース2'位の2つの水素原子をフッ素原子に置換した誘導体で、Eli Lilly社 (米国、開発名 LY188011) により当初抗ウイルス剤として開発されたが (1986年)、その後固形腫瘍に対しても広範な抗腫瘍スペクトラムを有していることが明らかになり、抗がん剤としての開発が進められた。ゲムシタピンは、我が国では、非小細胞肺がんおよび膀胱がんの治療薬として承認されている。また、米国では非小細胞肺がん、膀胱がんの他、膀胱がんや転移性乳がん (パクリタキセルとの併用) にも適応が承認されている。現在はCDDP、エトポシドやパクリタキセル等の抗がん剤との併用療法の臨床試験が国内外で行われている。

Ara-Cとゲムシタピンはいずれもデオキシシチジンと同様の代謝経路により酵素的な活性化および不活化を受ける。Ara-Cとゲムシタピンは細胞内に移行すると広範な基質特異性を持つ deoxycytidine kinase (dCK) によりモノリン酸体 (Ara-CMP, dFdCMP) へと変換され、次いで deoxycytidylate kinase (dCMP kinase) によりジリン酸体 (Ara-CDP, dFdCDP) に、さらに nucleoside diphosphate kinase (NDP kinase) によりトリリン酸体 (Ara-CTP, dFdCTP) となつてはじめて活性体となる³⁾。この一連の酵素的リン酸化において、dCKによるモノリン酸化は律速段階となっており、Ara-Cやゲムシタピンのみならず、フルダラビンやクラドリビン等の2'-デオキシリボヌクレオシド誘導体の抗腫瘍性発現において最も重要な因子となる。また、これらのヌクレオシド誘導体に対する耐性細胞ではdCKの変異が高頻度に観察されることから、dCK遺伝子は耐性化の分子標的にもなる。

Ara-Cの抗腫瘍活性の主作用は、DNAポリメラーゼαのDNA鎖伸張反応においてAra-CTPがdCTPに対して拮抗的阻害することにある。また、DNAポリメラーゼβによるDNA損傷修復を阻害することも報告されている。白血病細胞に対するAra-Cの傷害性は、DNA複製の阻害とそれに起因したアポトーシスの誘導効果として理解されている。しかし、そのような活性にもかかわらず、このAra-Cは固形腫瘍に対して抗腫瘍活性をほとんど示さない。その主因の一つとしては体液中や細胞内に存在する脱アミノ化酵素であるcytidine deaminase (CDA)やCMP deaminaseの基質となり、抗腫瘍活性を有さないAra-UやAra-UMPに代謝され、不活化されることが知られる。ヒトでは、腫瘍細胞以外に肝臓、脾臓、腸管粘膜、肺などの正常組織にもCDA活性が認められ、肝臓、脾臓において特に高い活性が認められる。CDAに対する抵抗性や血中濃度の持続性の向上を図るため、Ara-Cのプロドラッグ化を目指した誘導体開発がこれまで展開されてきた。エノシタピンおよびシタラビンオクホスファートは代表的なAra-Cの誘導体であり、現在急性白血病の治療薬として我が国においても臨床で広く使用されている。一方、ゲムシタピンもCDAの基質となり、不活性なウラシル体 (dFdU) に変換されることから、CDA活性のみがAra-Cの固形腫瘍に対する抗腫瘍活

性を規定しているわけではないと考えられる。抗腫瘍活性におけるゲムシタピンのAra-Cに対する有意性の理由として以下のようなことが推定されている：1) ゲムシタピンは細胞内への初期取り込みがAra-Cよりも速く、dCKに対する親和性や基質反応性も高いことから、細胞内のトリリン酸化も早くその生成量が多い；2) Ara-CTPはdCKをフィードバック阻害するのに対して、

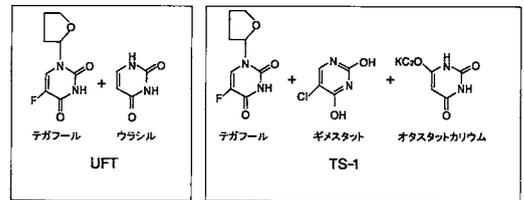
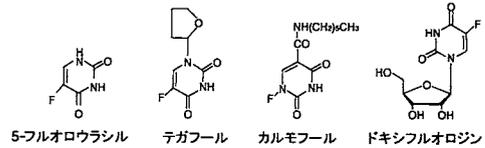
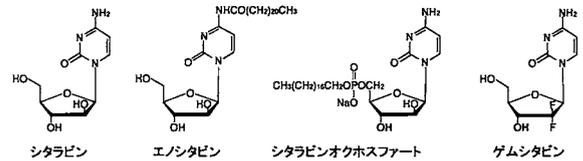


図1. フッ化ピリミジン系代謝拮抗剤

(A) 我が国で使用されている薬剤



(B) 開発中の誘導体

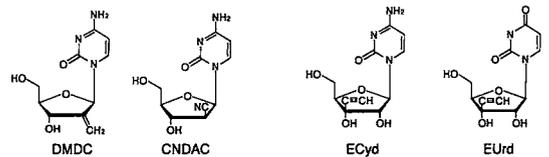
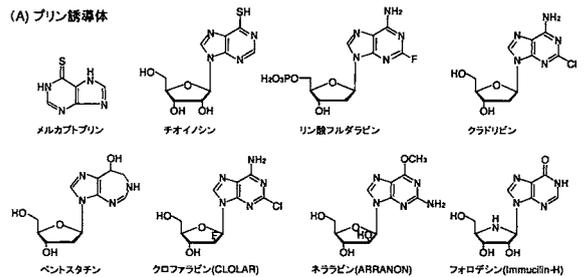
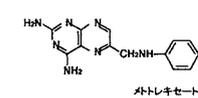


図2. シチジン誘導体

(A) プリン誘導体



(B) 兼発代謝拮抗剤



(C) その他

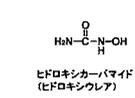


図3. ピリミジンヌクレオシド誘導以外の代謝拮抗剤

表1. 日本国内で使用されている代謝拮抗剤

主な分類	一般名	商品名	一般的な作用機序	効能・効果	
フッ化ピリミジン系	ウラシル誘導体	Fluorouracil	5-FU	腫瘍細胞内でuracil代謝系によりF-dUMPに変換されdUMPと競合してチミジル酸合成酵素を阻害することにより、dTMPを減少させる。一方、RNAに取り込まれたF-UTPはリボソームRNA形成を阻害する	(内)消化器癌(胃癌、結腸・直腸癌など)、乳癌、子宮頸癌。(注)胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、肺癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌。他の抗腫瘍剤又は放射線と併用:食道癌、肺癌、頭頸部腫瘍。(外)S状結腸・直腸癌
		Tegafur	Futrafal	5-FUのプロドラッグであり、肝臓で5-FUに変換される	(内)消化器癌(胃癌、結腸・直腸癌)、乳癌。(外)消化器癌(胃癌、結腸・直腸癌)、乳癌、膀胱癌、頭頸部癌。(注)消化器癌(胃癌、結腸・直腸癌)、乳癌、膀胱癌
		Carmofur	Mifurof, Yamaful	5-FUのプロドラッグであり、脂溶性が高く、弱酸性からアルカリ性領域で肝薬物代謝酵素を介することなく、5-FUを遊離する	消化器癌(胃癌、結腸・直腸癌)、乳癌
スクレオシド誘導体		Doxifluridine	Furtulon	腫瘍細胞でピリミジンスクレオシドホスホリラーゼによって5-FUに変換される	胃癌、結腸・直腸癌、乳癌、子宮頸癌、膀胱癌
		Capecitabine	XELODA	カベシタピンCapecitabineは、Doxifluridine (5-DFUR)のプロドラッグであり、肝臓でカルボキシルエステラーゼにより5-DFURに変換された後、さらにシチジンデアミナーゼにより5-DFURに変換される。5-DFURは腫瘍組織内でピリミジンスクレオシドホスホリラーゼにより、5-FUとなる	再発乳癌、手術不能乳癌
配合剤	UFT	UFT	TS-1	Tegafurとuracilの配合剤(モル比1:4):Tegafurは5-FUのプロドラッグであり、肝臓で5-FUに変換される。Uracilは5-FUの分解を抑制する	頭頸部癌、胃癌、結腸・直腸癌、肝臓癌、胆嚢・胆管癌、腎臓癌、肺癌、乳癌、膀胱癌、前立腺癌、子宮頸癌
				Tegafur, GimeracilおよびOteracil Potassiumの配合剤(モル比1:0.41)。有効成分はTegafurであり、肝臓で5-FUに変換される。Gimeracilは5-FUの分解酵素であるジヒドロピリジンデヒドロゲナーゼを阻害することによって5-FUの作用を増強・延長させる。Oteracil Potassiumは5-FUのリン酸化酵素を阻害することによって消化管障害を軽減する	胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能または再発乳癌
非フッ化ピリミジン系	デオキシシチジン誘導体	Cytarabine	Cytosar, Cytocide	腫瘍細胞内でAra-CTPとなり、dCTPに競合してDNAポリメラーゼを阻害することにより、DNA複製を阻害する	(1)急性白血病(赤白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化を含む)(2)消化器癌(胃癌、胆のう癌、胆道癌、肺癌、結腸癌、直腸癌など)・肺癌・乳癌・女性性器癌(子宮癌、卵巣癌など)(3)膀胱腫瘍
		Enocitabin	Sunrabin	シタラビンのN4位にベヘノイル基を導入したプロドラッグであり、腫瘍細胞内でシタラビンに代謝され、DNA合成を阻害する	急性白血病(慢性白血病の急性転化を含む)
		Cytarabine ocfosfate	Starasid	シタラビンのプロドラッグであり生体内でAra-Cとなり、DNA合成を阻害する	成人急性非リンパ性白血病
		Gemcitabine HCl	Gemzar	腫瘍細胞内でジリン酸体(F-dCDP)となり、F-dCDPがリボヌクレオチドリダクターゼの阻害により、腫瘍細胞内のdNTPプールを減少させ、DNA合成を阻害する。また、トリリン酸体(F-dCTP)はdCTPに競合してDNAポリメラーゼを阻害することにより、DNA複製を阻害する	非小細胞肺癌、肺癌
チオプリン誘導体	Mercaptopurine (6-MP)	Leukerin	腫瘍細胞内でチオプリン酸-リン酸(TIMP)に変換される。TIMPは主としてイノシン酸からアデニルコハク酸やキサンチン酸の生成を阻害するため、アデニンおよびグアニンリボヌクレオチドを減少させ、RNAおよびDNA合成を阻害する	<通常療法>(1)急性・慢性リンパ性・慢性骨髄性白血病(2)绒毛性疾患(絨毛癌、破壊胎状奇胎、胎状奇胎)<メトトレキサート・ホリナート救援療法>(1)肉腫(骨肉腫、軟部肉腫など)(2)急性白血病、悪性リンパ腫	
		6-Mercaptopurine riboside (thioinosine)	Thioinosie	腫瘍細胞内でイノシンキナーゼによりリン酸化されTIMPとなる。また、6-MPに変換された後、ヒポキサンチンデアミンフォスフォリボシルトランスフェラーゼによりTIMPとなる	慢性白血病、急性白血病
アデノシン誘導体	Fludarabine phosphate	Fludara	有効成分はF-Ara-Aであるが、溶解性を改善するために5'-モノリン酸体として用いられている。体内でF-Ara-Aに変換される。F-Ara-Aは腫瘍細胞内でF-Ara-ATPとなりDNA合成を阻害する。またRNA合成阻害作用も有する	貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病	
		Cladribine	Leustatin	クラドリビンは腫瘍細胞内でリン酸化を受け2-Cl-dATPとなり、dATPに競合してDNAポリメラーゼを阻害する	ヘアリーセル白血病
		Pentostatin	Coforin (DCF)	強力なアデノシンデアミナーゼ(ADA)阻害作用を有する。ADA阻害により腫瘍細胞内に生じた過剰のdATPがDNA合成、RNA合成あるいは機能障害を引き起こすことが推定されているが、詳細は不明	次記疾患の自覚的並びに他覚的症狀の緩解:成人T細胞白血病リンパ腫、ヘアリーセル白血病
葉酸代謝拮抗剤	Methotrexate	Methotrexate	ジヒドロ葉酸レダクターゼを阻害することにより、テトラヒドロ葉酸の産生を阻害する。結果として活性化葉酸を補酵素として合成されるチミジル酸(dTMP)およびプリンを減少させ、アミノ酸代謝も阻害する	急性・慢性リンパ性・慢性骨髄性白血病	
その他	Hydroxycarbamide	Hydrea	リボヌクレオチドリダクターゼの阻害により、腫瘍細胞内のdNTPプールを減少させ、DNA合成を阻害する	慢性骨髄性白血病 H2NCONHOH	

dFdCTPのフィードバック阻害はAra-CTPに比べて弱いために濃度依存的に細胞内dFdCTPが増加する；3) dFdCTPは安定性が高く、細胞内濃度がAra-CTPより9-20倍高く維持される；4) dFdCDPはRRを強力に阻害することにより細胞内dNTPプールを低下させ、DNA合成を阻害する作用も有する。また、これによりCTPプールも減少することから、dCKの活性化が促進され、細胞内にdFdCTPが蓄積しやすくなる (self-potentiating mechanism)；5) ゲムシタピンはDNAポリメラーゼによりDNAに取り込まれた後、次の塩基でDNA伸張を停止させ (masked chain termination)、DNAの複製をAra-Cよりも強く阻害する⁹⁾。このようなゲムシタピンのRRやDNAポリメラーゼに対する阻害作用を応用して、米国ではdFdCを放射線の増感剤として用いる併用療法の臨床試験が行われている。

シトシンヌクレオシド誘導体の開発

CNDACとDMDCは2'-デオキシシチジン誘導体であり、DNAポリメラーゼによるDNA鎖伸長反応をchain termination活性により強力に阻害する。一方、D-リボースの3'-β位にエチル基を導入したECydとEUrdはいずれもRNAポリメラーゼによるRNA合成を強力に阻害することにより、がん細胞を死に至らしめる。

これまでのCNDACの作用機序に関する研究によりCNDACは細胞内に取り込まれるとAra-Cやゲムシタピンと同様な代謝を受け、トリリン酸体 (CNDACTP) へと変換されることが示されている⁹⁾。CNDACTPはDNAポリメラーゼによりDNA鎖末端に取り込まれ、さらに次のヌクレオチドが付加されたときに、隣接するリン酸エステルの酸素が2'-α位の水素原子を引き抜くことによりβ脱離反応を起こす。これにより、DNA鎖は切断され、DNA複製を効果的に阻害する。このようにCNDACは従来の抗腫瘍性ヌクレオシドとは異なるDNA鎖自己切断という作用機序により腫瘍細胞のDNA複製を阻害し、抗腫瘍活性を発現するものと考えられている。一方、DMDCはCNDACと同様に強いchain terminatorとして機能するが、鎖切断を引き起こす作用はない。CNDACは、dCKによるリン酸化を受け、そのトリリン酸体がDNA polymeraseを阻害する点では、前述のゲムシタピンやAra-Cと類似しているが、詳細な作用機序を比較すると、CNDACはそれらとは異なる特徴を有している：1) CNDACはdCyd、Ara-Cやゲムシタピンに比較して、dFdCに比べCDAに対して約10倍抵抗性を有する；2) CNDACTPはdCKに対してフィードバック阻害作用は示さない；3) CNDACは強いtermination活性と鎖切断の作用によりdCyd部位で完全に伸張反応を停止させ、高分子DNA鎖の内部には取り込まれない；4) CNDACのdCKに対する親和性、反応性はゲムシタピンに比較すると百倍以上低い；5) Ara-CやゲムシタピンはS期前期で細胞周期を停止させるが、CNDACは、S期進行を遅延させ、G₂M期で細胞周期を停止させる。以上を要約すると、CNDACはCDAによる不活性化を受けにくい反面、細胞内のdCKによるリン酸化を受けにくい。しかし、CNDACTPはdCKに対するフィードバック阻害を起こさないために十分量のCNDACTPが細胞内に蓄積し、強力なtermination活性と鎖切断の作用によりDNA合成を効率的に阻害するという特徴を有している⁹⁾。実際、*in vitro*においてゲムシタピンのヒトがん細胞に対する増殖抑制のIC₅₀値はCNDACのIC₅₀値に比較し、平均40倍ほど低いにもかかわらず、マウスの*in vivo*モデルにおける有効投与量はCNDAC

の方がむしろ低い。さらにヒト腫瘍のxenograftモデルによる抗腫瘍効果の比較試験においてもCNDACはゲムシタピンよりも優れた効果を示すことが明らかになっている。

ECydとEUrdは従来の抗腫瘍性ヌクレオシドにはないRNA合成阻害を主作用とする核酸代謝拮抗剤として、種々のヒト固形腫瘍細胞に対して優れた抗腫瘍活性を示す。その作用機序として、ECydとEUrdはいずれも細胞内でリン酸化酵素Uridine/Cytidine kinase 2(UCK2)によりモノリン酸化を受けた後に最終代謝産物であるトリリン酸体 (ECTPまたはEUTP) となり、これらのトリリン酸体がRNA polymeraseをCTPに拮抗的かつ強力に阻害する。従って、ECydやEUrdについても2'-デオキシシチジン誘導体と同様に、細胞内トリリン酸体量が抗腫瘍活性を規定する重要な要因となる。また、UCK2はECydやEUrdに対する獲得耐性の分子標的にもなる。UCKには、UCK1とUCK2の2つのアイソザイムの存在が知られるが、ECydとEUrdのモノリン酸化にはUCK2が関与する。ECydとEUrdの両耐性細胞ではUCK2のmRNAおよびタンパクの発現が減少し、UCK2遺伝子に変異が存在することが既に明らかになっている⁹⁾。

ほとんどの抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体は、細胞膜上に存在するヌクレオシドトランスポーターを介して細胞内に移送される。従って、腫瘍細胞に発現するヌクレオシドトランスポーターの機能はこれらの薬剤に対する感受性に影響を与える因子となる。ヒトのヌクレオシドトランスポーターにはNa⁺非依存型促進拡散系 (ENT-1, ENT-2)とNa⁺依存型能動輸送系 (CNT-1, CNT-2, CNT-3)に加え、最近同定され機能が明らかにされていないENT3とENT4が存在する。著者らは、CNDACおよびECydの耐性細胞におけるヌクレオシドトランスポーターの機能的変化を解析したところ、耐性細胞ではNa⁺非依存型促進拡散系の機能的発現の減少が感受性の低下に関連することを明らかにしている⁷⁾。従って、ヌクレオシド誘導体に対する感受性および耐性化関連因子として、モノリン酸化酵素や分解酵素と共に、ヌクレオシドトランスポーターも重要である。

アデノシン誘導体

クラドリピンは2'-デオキシアデノシンの誘導体で、ヘアリーセル白血病の第一選択薬として用いられている。クラドリピンはアデノシンデアミナーゼに対して抵抗性を持ち、細胞内ではdCKによってリン酸化を受ける。クラドリピンのトリリン酸体はDNAポリメラーゼを阻害する。また、そのジリン酸体はRRのアロステリック調節部位と相互作用してその酵素活性を阻害する。一方、フルダラピンは、ビダラピン (Ara-A)の誘導体として開発され、単剤では慢性リンパ性白血病の治療薬に用いられている。Ara-Aは生体では急速にadenosine deaminase (ADA)により脱アミノ化されるため、抗腫瘍活性を示さなかったが、アデニンの2位をハロゲン原子に置換されることにより、ADA抵抗性となり、抗腫瘍活性を有するようになった。市販されているリン酸フルダラピンはフルダラピンの5'位にリン酸基を一つ結合した化合物であり、フルダラピンの溶解性を改善するために開発されたプロドラッグである。フルダラピンの抗腫瘍作用機序としてはクラドリピンと同様にdCKによりリン酸化され、活性本体であるトリリン酸体 (Fara-ATP)はRR阻害作用に加えて、DNAポリメラーゼに対する直接的阻害作用(masked chain termination)、DNAポリメラーゼα/プライマー複合体によるプライマーRNAの合成阻害作用 (chain termination) や、

RNAポリメラーゼに対する阻害作用が知られている。

我が国では未承認であるが、2004年12月に米国のFDAは2つ以上の治療を受けた後に抵抗性になった、または再発した1-21歳の小児急性リンパ性白血病 (ALL) 治療用としてクロファラビン (clofarabine, 商品名Clolar) を承認した。クロファラビンの作用機序はフルダラビンと類似しており、RR阻害に加え、DNAポリメラーゼ阻害 (chain termination) を主作用とする。さらに、昨年2005年10月にはネララビン (nelarabine, 商品名Arranon) が2種類の化学療法に不応性、あるいは2種類の化学療法の施行後でも再発したT細胞急性リンパ性白血病 (T-ALL) とT細胞リンパ芽球性リンパ腫 (T-LBL) の患者 (成人および小児) に対する治療用にFDAから認可を受けている。ネララビンはAra-G (9- β -D-arabinofuranosyl guanine) のプロドラッグであり、ADAによりアデニン6位のメトキシ基が脱メチル化され、Ara-Gとなる。活性体はAra-GTPであり、これがDNA鎖に取り込まれ、DNA合成を阻害する。フォロデシン (Immucilin-H) はpurine nucleoside phosphorylaseの阻害剤であり、リボースの酸素原子がイミノ基に置換されている。Immucilin-Hは現在米国において臨床試験が実施されており、B細胞急性リンパ芽球性白血病や難治性T細胞白血病に対して有効性が示されている。

おわりに

がん細胞は遺伝子上の変異を引き金として正常細胞から生じるものであり、がん細胞と正常細胞を区別する細胞生物学および分子生物学的素因における違いは意外にも少ない。従って、放射線や化学療法は、必ずしもがん細胞に特異的ではなく、正常な細胞も傷害の対象となる。分子標的薬剤はがん細胞と正常細胞の僅かな違いを利用するものである。しかし、分子標的薬剤においても、治療効果、副作用や薬剤耐性化という、従来型の抗がん剤と同様な問題が浮き彫りになりつつある。これらの

問題を解決するためには、網羅的遺伝子発現解析やゲノム薬理学に基づく研究が、非常に重要かつ有用な手法となる。一方、従来の薬物代謝学、薬物動態学および薬理作用学に基づいた作用機構や耐性化機構の解明に関する地道な研究も抗がん剤の発展のためには不可欠であり、ゲノム創薬の下で、核酸代謝酵素の分子モデリングによる阻害剤の開発にも有用な知見を提供してくれるはずである。本稿ががん治療の発展を目指し研究する若い研究者の参考になれば幸いである。

参考文献

- 1) Sasaki T. Current topics of S-1 at the 74th Japanese Gastric Cancer Congress. *Gastric Cancer* 6 (Suppl 1): 9-12, 2003.
- 2) Matsuda A, Sasaki T. Antitumor activity of sugar-modified cytosine nucleosides. *Cancer Sci* 95: 105-111, 2004.
- 3) Plunkett W, Huang P, Searcy CE, Gandhi V. Gemcitabine: preclinical pharmacology and mechanisms of action. *Semin Oncol* 23 (5 Suppl 10): 3-15, 1996.
- 4) Obata T, Endo Y, Tanaka M, Uchida H, Matsuda A, Sasaki T. Deletion mutants of human deoxycytidine kinase mRNA in cells resistant to antitumor cytosine nucleosides. *Jpn J Cancer Res.* 92: 793-8, 2001
- 5) 遠藤良夫, 佐々木琢磨: 抗腫瘍性ヌクレオシドの作用機構 血液・腫瘍科 36: 52-59, 1998
- 6) Murata D, Endo Y, Obata T, Sakamoto K, Syouji Y, Kadohira M, Matsuda A, Sasaki T. A crucial role of uridine/cytidine kinase 2 in antitumor activity of 3'-ethynyl nucleoside. *Drug Metab Dispos* 32: 1178-1182, 2004
- 7) Obata T, Endo Y, Murata D, Sakamoto K, Sasaki T. The molecular targets of antitumor 2'-deoxycytidine analogues. *Curr Drug Targets* 4: 305-13, 2003