

抗白血病薬タミバロテンの創薬

研究者：首藤 紘一 財団法人乙卯研究所 所長

開発企業：小林 洋一 東光薬品工業株式会社 代表取締役社長

(推薦者：桐野 豊 東京大学 理事・副学長)



首藤 紘一 氏



小林 洋一 氏

1. 技術の背景

急性前骨髄球性白血病（APL）は血液のがんである白血病の一種で、放置すると急速に死に至る疾患である。我が国における発症数は、年間約700人である。APLに対する全 *trans*-レチノイン酸（ATRA）を用いた治療法は、比較的早期に耐性が出現することが知られている。また、再発したAPLは難治性であり、ATRA療法は著しく効果が低いという問題点があった。近年、このような再発・難治性APLに対し、三酸化ヒ素を用いた治療法が提唱されている。しかし、ヒ素剤はさまざまな副作用が生じるため、慎重な対応が必要である。

再発・難治性APLに対して、既存の療法を改善する新薬が望まれていた。一方、再発・難治性APLは、患者数が年間200人程度である。市場が小さいため、大手製薬会社による開発参入が難しかった。

2. 技術の概要

本技術は、再発・難治性APLの治療薬であるタミバロテンの開発に関するものである。研究者によるレチノイド関連の研究は、細胞の分化誘導という概念に基づいた創薬研究の先駆的存在であり、その成果として見出されたタミバロテンはレチノイドのもつ多彩な作用の一部を選択的に担う画期的な合成レチノイドである。代表的な天然レチノイドであるレチノイン酸と合成レチノイドであるタミバロテンの構造を、図1に示した。

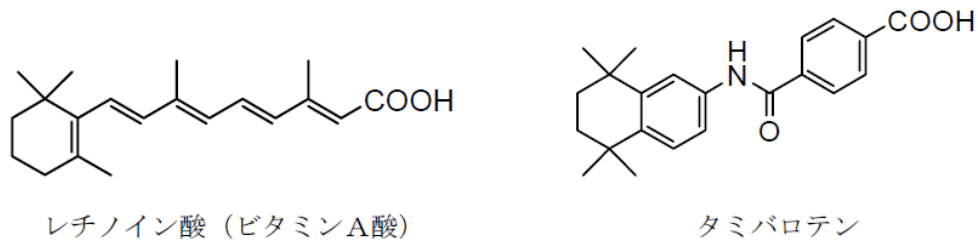


図1 タミバロテンの構造

APLは、t (15 ; 17) 相互転座で形成されたPML (前骨髄球性白血病) - RAR α (レチノイン酸レセプター α) 融合たんぱく質が前骨髄球以降に分化することを阻害することによって発症すると考えられている。PML-RAR α はPMLあるいはRAR α に対して抑制的に作用し、骨髄系細胞の分化をブロックする。PML-RAR α はRAR (レチノイン酸) 非存在化では転写抑制因子 (Co-repressor) とヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) と複合体を形成し、転写が抑制されている。ここに薬用量 (10^{-7} M) が作用すると転写抑制因子とヒストン脱アセチル化酵素が解離して、アセチル化酵素 (HAT) である転写活性化因子 (Co-activator) が結合し転写を活性化することで分化を誘導すると考えられている。

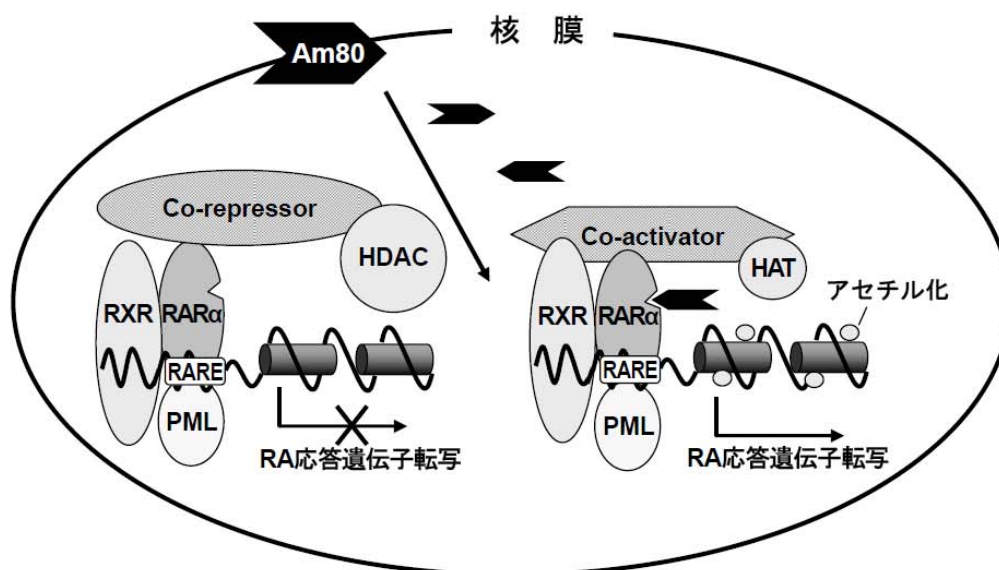


図2 タミバロテンによる分化誘導のメカニズム（推定）

タミバロテンが“がんの分化誘導療法剤”として非常に有望な化合物であることは、1984年に研究者らによって報告されている。しかし、対象となるAPLの患者数が少ないこと、および薬事法の関係から、創薬に向けた開発が困難であった。東光薬品工業はタミバロテンの薬効に注目し、1998年に希少疾病医薬品の指定を受け、2005年に再発・難治性APL治療剤として製造販売承認を受けた。このように市場が小さくて大手製薬会社が開発に参入することが難しい疾病に対し、大学が主体となって基礎研究を行い、その成果を企業化・製品化に結びつけた意義は大きい。

3. 効果

再発したがんの有効な抗がん剤の数が少ない中で、再発・難治性APLに有効なタミバロテンが社会福祉に果たす役割は大きい。その有効性は、2005年6月の販売開始直後から広く支持されている。販売実績（8,800万円／10ヵ月、薬価ベース）および用法から推定した市場占有率は50%を超えており、患者数および寛解率を併せて推定すると、毎年100名程度の救命に寄与すると考えられる。

希少疾病医薬品は大学等の公的研究機関が主導権を発揮できる開発分野であり、タミバロテンの成功は同様の分野で切磋琢磨している研究者にとって大きな励みとなる。さらに、サイトカイン I L 6 の産生抑制や、血管新生の抑制という効果が確認され、多発性骨髄腫を対象とした臨床試験が開始されているなど、今後の発展が大いに期待される。