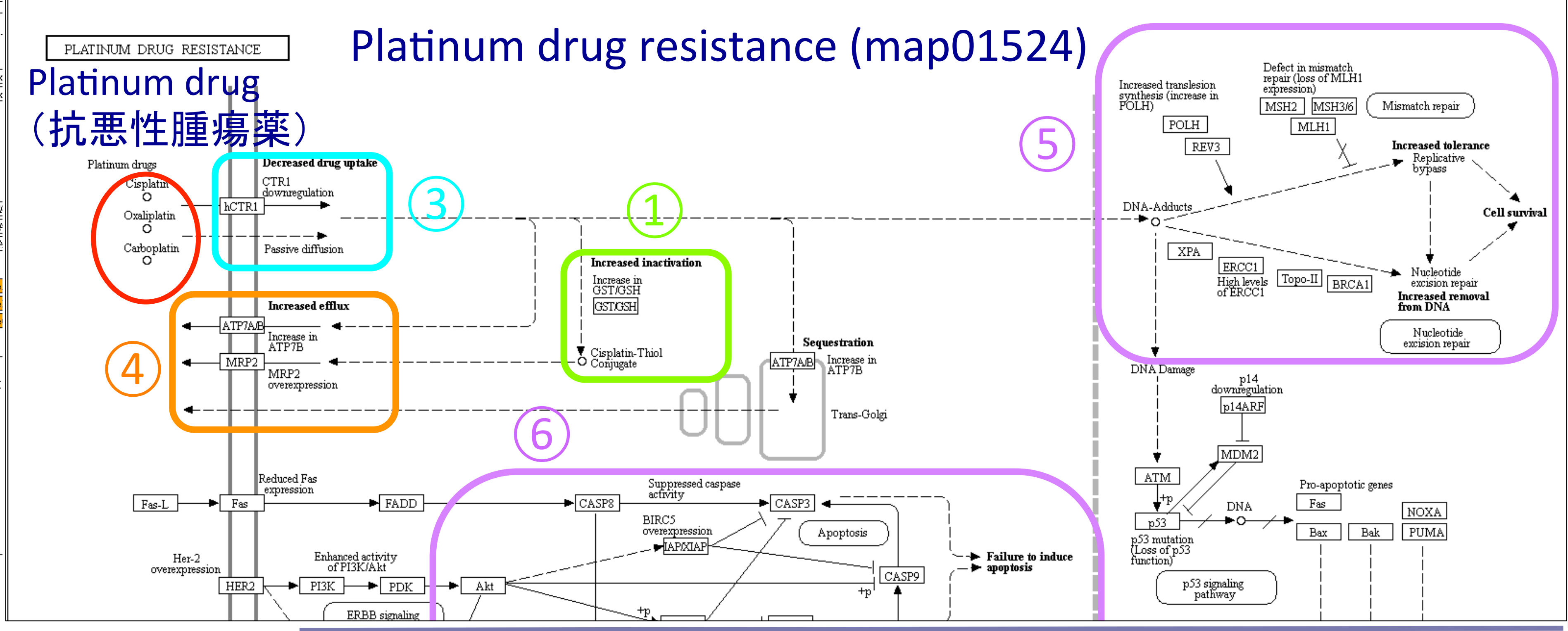
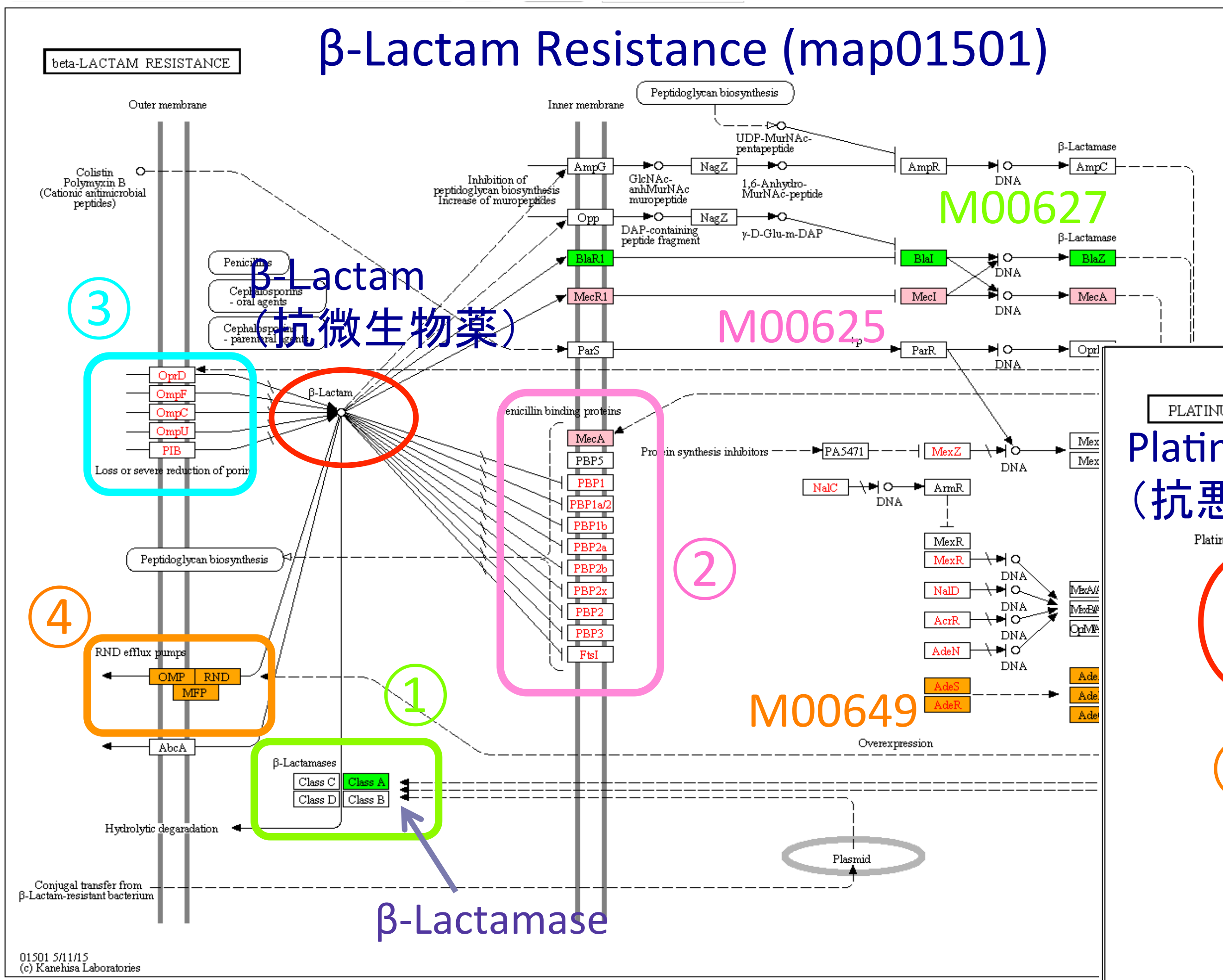
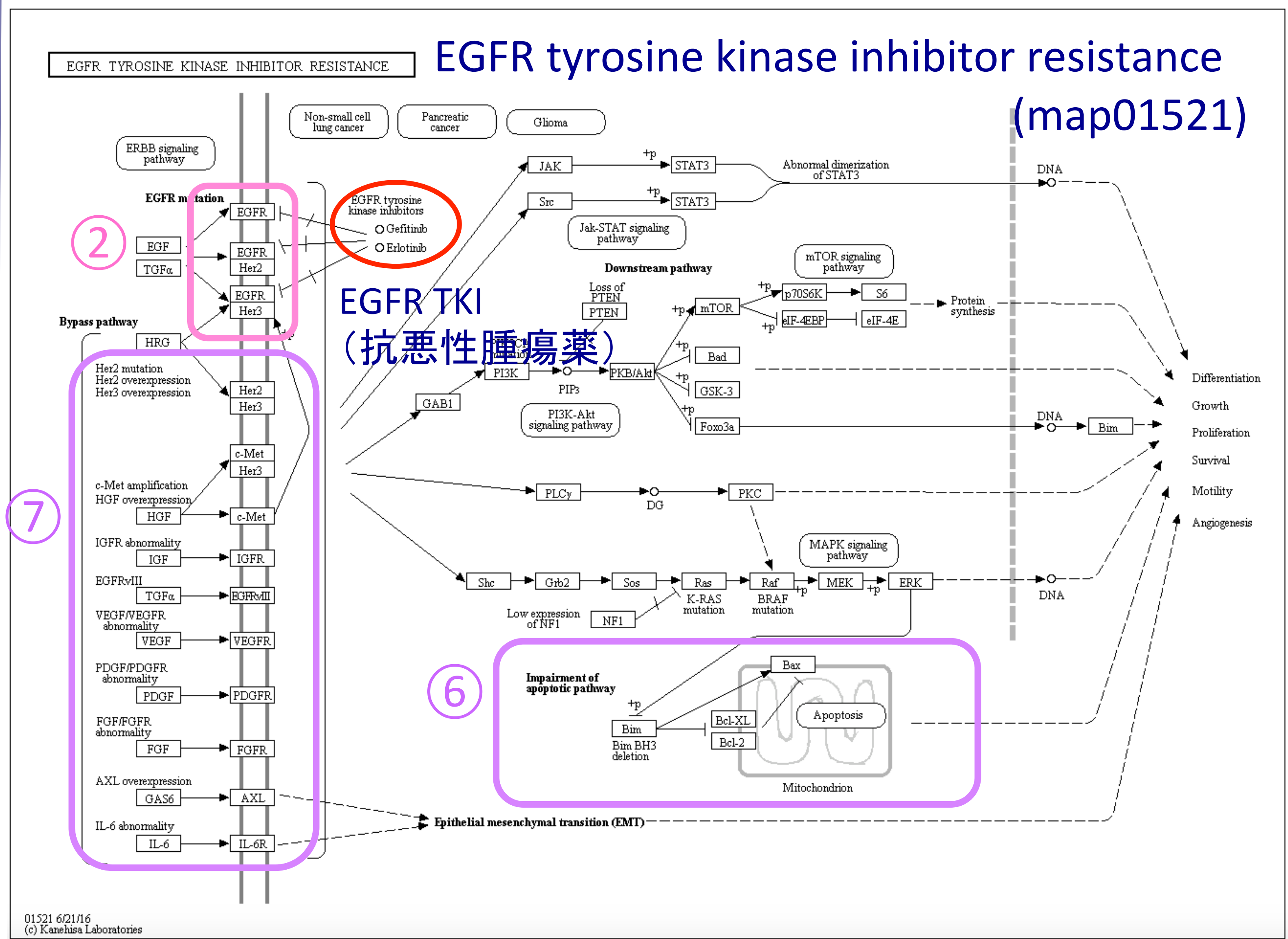


概要

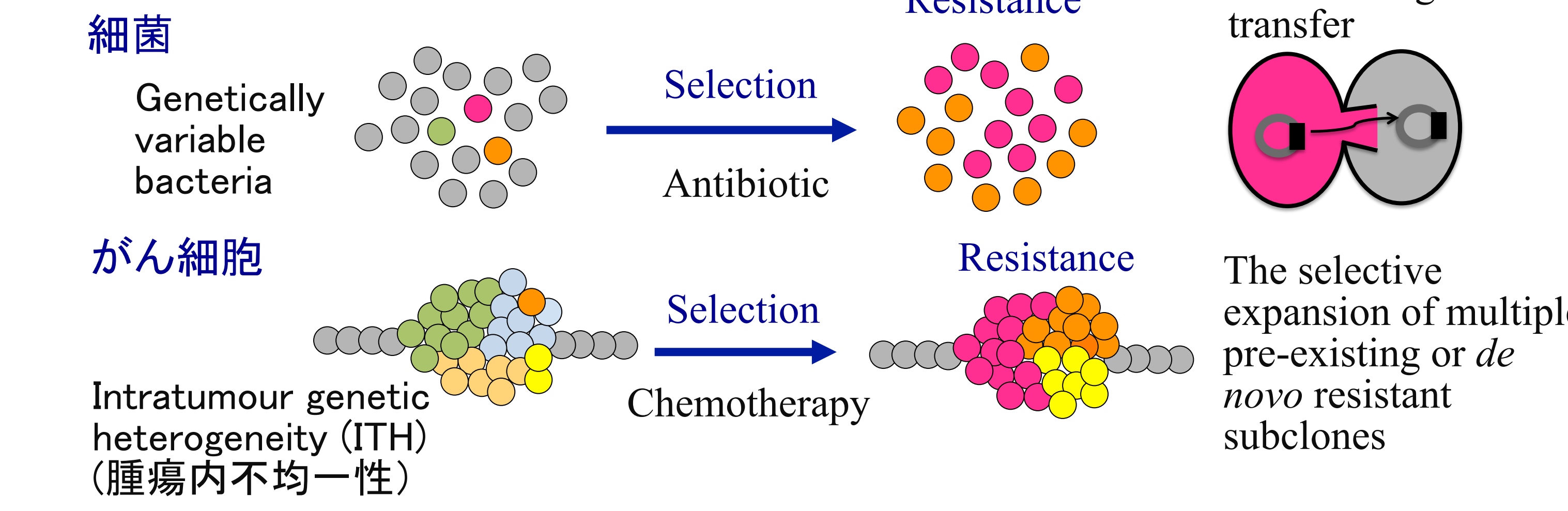
抗微生物薬 (Antimicrobials) や抗悪性腫瘍薬 (Antineoplastics) に対する薬剤耐性は、病原体あるいはがん細胞がもつ生物固有の適応能力を反映したものである。我々はこれまで抗微生物薬について、標的分子の変化、酵素等による不活性化、細胞内取り込みの抑制、細胞外排出の促進といったメカニズムを KEGG パスウェイマップで表現し、これらの特徴づける遺伝子セットをシグネチャーモジュールとして、遺伝子変異パターンをシグネチャー-KO として蓄積してきた。がんの化学療法とくにその個別化において、分子標的薬の重要性はますます高まっているが、ここでも薬剤耐性が問題になりつつある。抗悪性腫瘍薬に対する薬剤耐性のメカニズムとしては、抗微生物薬と共通のものがある一方、代替パスウェイの活性化や DNA 修復機構の活性化、アポトーシスの抑制といったがん特有のメカニズムも知られており、これらは現在のところ3枚の KEGG パスウェイマップで表現されている。ここでは抗微生物薬と抗悪性腫瘍薬の薬剤耐性を比較し、それぞれについて耐性に対応した医薬品開発の例を紹介する。



耐性機構と KEGG Module の例

菌の耐性化機構は、①薬剤の不活化、②薬剤の作用点の変化、③薬剤の流入阻害、④薬剤の排出、の4つに集約できる。本研究では、薬剤耐性を本質的に担う構造遺伝子と、その発現を制御する調節遺伝子のセットを KEGG MODULE として表現している。さらにそれらの中で緊急性の高い薬剤耐性菌に固有の MODULE を Signature MODULE とし、それらの菌を判別するためのリソースとして活用することを試みている。がん細胞における耐性化機構にも、菌と同様①~④が含まれる。しかしそれ以外に、DNA損傷を誘導し、アポトーシスの内因経路を誘発する化学療法剤に対する耐性化機構として⑤DNA修復機構の活性化、⑥アポトーシスの抑制 も含まれる。また、分子標的治療薬に対する耐性化機構として⑦バイパス経路の活性化 も明らかにされている。

薬剤耐性の獲得

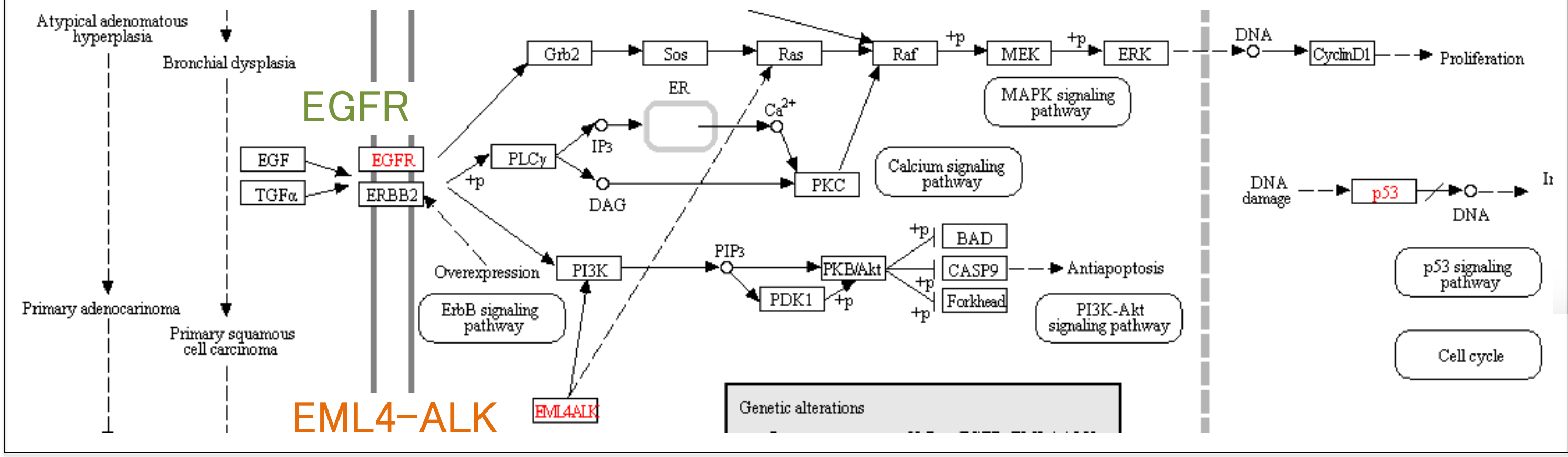


細菌、がん細胞はともに、突然変異などにより生じたさまざまな形質変化のうち、薬剤の存在下での生存に適した変異形質を持つもののみが選択的に増殖し、これが繰り返されて抵抗性を獲得する。細菌では突然変異のほかに水平伝達が関与し、またがん細胞では、腫瘍に内在するゲノム不安定性と変異原性治療により突然変異が生じやすくなっており、これらが多様性獲得や治療に対する耐性の可能性を増大させていると考えられる。

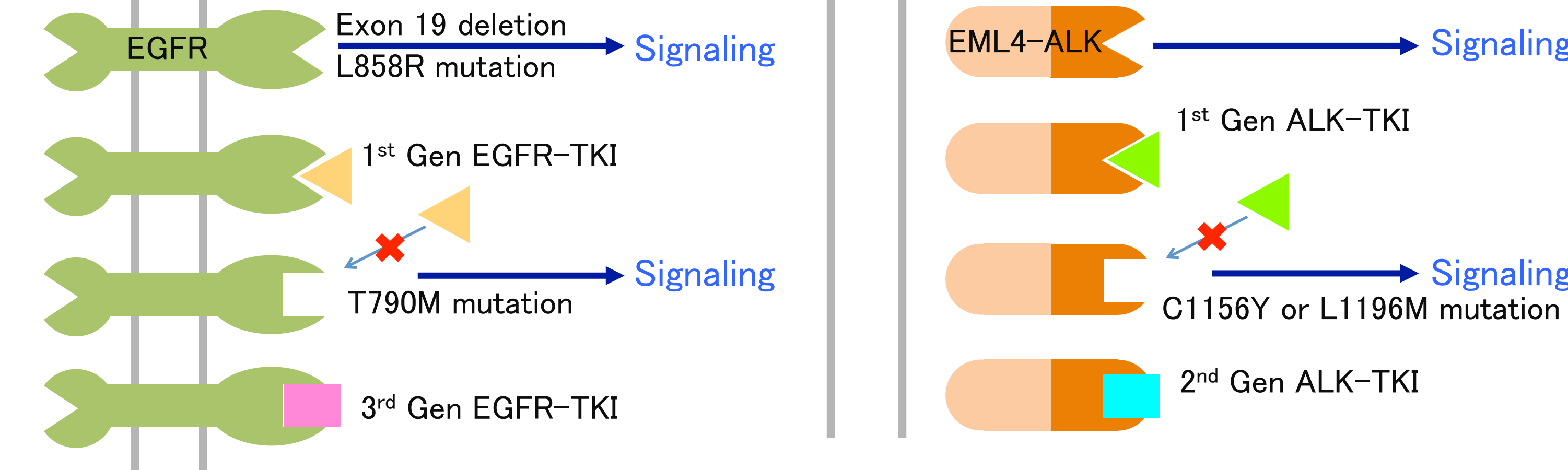
薬剤耐性の克服治療 - 抗微生物薬

β-ラクタマーゼの変異により、広範なβ-ラクタム剤に対する分解能が向上し、また変異による PBP のβ-ラクタム剤への親和性の低下により、β-ラクタム系抗菌薬に対する耐性が獲得されている。この耐性を克服するため、より分解されにくいβ-ラクタム系抗菌薬やβ-ラクタマーゼ阻害剤との合剤等が開発されている。しかしながら近年、より多くの基質を分解できるESBLs (Extended Spectrum of β-Lactamases) やメタロβ-ラクタマーゼの産生菌が分離され、特に院内感染の原因菌として問題になっている。

薬剤耐性の克服治療 - 抗悪性腫瘍薬



肺がんにおいては、EGFR 遺伝子変異や ALK 融合遺伝子など、数多くのドライバー遺伝子異常が発見されている。これらに対する分子標的治療薬である EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) や ALK-TKI は高い効果を示すが、がん細胞はやがて耐性を獲得し再発するため、耐性機構の解明とその克服が課題となっている。



Drug	TN	KEGG	Indication
EGFR-tyrosine kinase inhibitors			
1st generation			
Geftinib	Iressa	D01977	EGFR exon 19 deletion or exon 21(L858R) mutation - positive metastatic NSCLC (Non-small cell lung cancer)
Erlotinib	Tarceva	D04023	EGFR exon 19 deletion or exon 21(L858R) mutation - positive metastatic NSCLC
2nd generation			
Afatinib	Gilotrif	D09733	EGFR exon 19 deletion or exon 21(L858R) mutation - positive metastatic NSCLC
3rd generation			
Osimertinib	Tagrisso	D10766	EGFR T790M mutation - positive metastatic NSCLC After EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy
ALK-tyrosine kinase inhibitors			
1st generation			
Crizotinib	Xalkori	D09731	ALK - positive metastatic NSCLC
2nd generation			
Alectinib	Alecensa	D10450	ALK - positive metastatic NSCLC Crizotinib intolerant
Ceritinib	Zykadia	D10551	ALK - positive metastatic NSCLC Crizotinib intolerant