骨肉腫の肺転移機構解明

新たな転移阻害薬候補も

がん研グループ

がん研究会がん化学療法センター基礎研究部の研究グループは、骨肉腫細胞が血流中で血小板と接触することで血小板を活性化し、活性化血小板から産生・放出されるリゾホスファチジン酸（LPA）を介し浸潤能を亢進することを明らかにした。また、骨肉腫細胞ではLPA受容体LPAR1が高発現しており、血小板依存的な骨肉腫の浸潤能亢進に必須であることを、マウス肺転移モデルで見出すと共に、LPAR1アンタゴニスト投与で、骨肉腫の肺転移を抑制できる可能性を示した。

血小板は癌の遠隔転移に重要な役割を果たしていることが、様々な先行研究により明らかにされている。しかし、骨肉腫のような間葉系細胞を起源とする希少癌の転移機構については不明な点が多くあるため、今回、同研究グループはその詳細なメカニズム解明に取り組んだ。

まず、骨肉腫細胞が血小板を活性化する能力を持つかを調べるため、調整した血小板懸濁液に骨肉腫細胞を添加し、血小板と癌細胞からなる凝集塊の形成度を血小板凝集計で計測した。その結果、低転移性の肺癌細胞株A549では凝集塊の形成が全く誘導されなかったのに対して、骨肉腫細胞では8株全てで速やかに凝集塊が形成された。このことから、骨肉腫細胞は血小板を活性化する能力が非常に高いことが明らかになった。

血小板の内部には、細胞増殖や炎症を誘引する様々な生理活性物質が含まれており、血小板の活性化に伴い外部へと産生・放出される。そこで、活性化血小板から産生・放出される生理活性物質（血小板放出物）が骨肉腫細胞に与える影響を評価すると、血小板放出物は骨肉腫細胞の浸潤能を亢進させていた。さらに、血小板放出物を熱処理した場合にも骨肉腫の浸潤能を亢進する活性が保持されたことから、耐熱性分子である脂質メディエータに着目し調べると、この責任分子がLPAであった。

公共データベースに登録されている骨肉腫患者検体および細胞株のRNA-seqデータを再解析すると、骨肉腫ではLPAR1が高発現している可能性が示唆されたため、複数の骨肉腫細胞株と骨肉腫患者由来ゼノグラフトを用いて検証を行うと、骨肉腫では確かにLPAR1が高発現していることが確認できた。

そこで、LPAR1をノックアウトした骨肉腫細胞を樹立しその浸潤能を評価すると、LPAR1のノックアウトでは、血小板放出物により誘導される浸潤能の亢進が起こらなくなっていた。また、LPAR1ノックアウト骨肉腫細胞の肺転移能を実験的肺転移モデルで評価すると、骨肉腫細胞により形成される早期の肺転移結節がLPAR1のノックアウトにより阻害されていた。

さらに、LPAR1の機能を阻害するLPAR1アンタゴニストをマウスに投与し、骨肉腫の実験的肺転移に与える影響を評価した。その結果、LPAR1アンタゴニストの事前投与により、骨肉腫細胞の早期の肺への生着が有意に抑制されることが示された。

今回の検討から、LPAR1の機能を阻害する薬剤は、骨肉腫の肺転移を抑制する分子標的薬となる可能性が示唆された。なお、LPAR1アンタゴニストは、特発性肺線維症の治療薬として現在臨床試験中だが、骨肉腫患者に投与した際の安全性や有効性を明らかにするためには、臨床試験によるさらなる検討が必須になる。

薬剤師の需給推計（2）

藤井もとゆきのひとり言

過去、政府は専門家からなる研究班を編成し、薬剤師需給予測を繰り返し実施してきました。数次にわたる推計は、その後の行政・施策や需給動向等にどのような影響を与えたのでしょうか。また、推計値とその後の実態値との関係はどうだったのでしょうか。薬学教育6年制の実施、薬剤師数および薬局数・薬局調剤の増加等、薬剤師に係る大きな変化が発生した「平成」（1989年1月7日昭和天皇逝去後、89年1月8日から2019年4月30日までの明仁天皇の在任期間）の時代、約30年間を主な対象とし、その実態を振り返ります。

1970年から2019年までの約半世紀間の医薬分業の主な指標（処方箋受取率、処方箋発行枚数）は図の通り推移しました。

医薬分業元年と言われたのは1974年のこと。この年「石油ショック」による諸物価高騰の影響を受け、医療費の引き上げが行われました。

処方箋料は2月に増額され（6点→10点）、さらに10月には5倍に引上げられました（10点→50点）。同時に調剤基本料（80円→100円→200円）、内服薬調剤料（26円→40円→44円）も引き上げられ、また、10月には休日加算（140／100）、時間外加算（100／100）の新設、深夜加算（100／100→200／100）の引き上げ措置もとられました。

これら保険診療面での対応等もあり、74年の処方箋発行枚数は730万枚を数えました。8億枚を超える現在の処方箋枚数から見ると、1％以下と微々たるものですが、前年の510万枚と比較すると、約4割の増加です。翌75年には1440万枚と倍増し、その後2000万枚（76年）、3000万枚（78年）、4000万枚（79年）、7000万枚（81年）と増加、そして84年には1億枚に達します。

また、処方箋受取率は81年には6・0％と、74年の0・6％の10倍を記録しました。

この実数が74年を分業元年と呼ぶ主な理由です。分業の進展を史実的に区分すると、74年頃、つまり70年代中後半から80年代へ至る7～8年の期間が、分業進展の第1ステージ・分業初動期と見なすことができます。

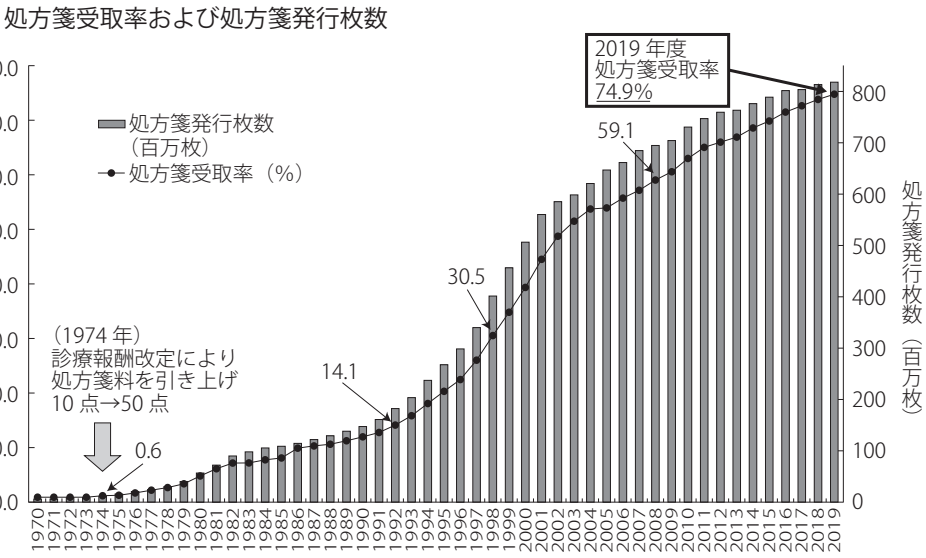
第1ステージから約10年後、新たな動きが見られます。92年、政府・中医協は薬価算定方式をそれまでのバルクライン方式から加重平均値一定価格幅方式（R-方式）へ変更しました。そして価格幅（R幅）は15％（92年）からスタートし、13％（94年）、11％（96年）、10％（98年）と計画的に引き下げ、2000年には5％に、そして現在の2％に至っています。処方箋料改定は74年以降も実施され、92年には55点が74点に、98年には79点が81点に、調剤基本料も92年31点が35点に、94年40点、96年45点、98年には49点（1a区分）に引き上げられました。92年頃以降、医薬分業は急伸します。

84年に1億枚台に達していた処方箋発行枚数は、93年2億枚、98年4億枚、そして2000年には5億枚台に達します。また87年10・1％と10％台に達していた処方箋受取率は、12・0％（90年）、20・3％（95年）、30・5％（98年）、44・5％（2001年）、そして03年には51・6％と5割を超えました。

92年から2000年頃までの7～8年の期間が、分業進展の第2ステージ・分業急増期と見なすことができます。

（続く）

図　処方箋受取率および処方箋発行枚数



※処方箋受取率（%）＝ 処方箋枚数（薬局での受付回数） ／ 医科診療（入院外）日数×医科投薬率＋歯科診療日数×歯科投薬率 ×100

（出典）保険調剤の動向（日本薬剤師会）

THE創薬 －少資源国家“にっぽん”の生きる道－

［編集］公益社団法人 日本薬学会

日本の創薬の現状・課題、新薬開発の実際、創薬の成功例や近未来に向けた最新研究などについて第一線の研究者が詳述した一冊。

≪目次と概要≫

第1部 日本における製薬産業の位置づけ,欧米との違いと方向性

医薬品に関する調査結果・統計データに基づいてグローバル化が進む医薬品産業の現状を国際的な観点から評価。
また、「新規モダリティ」分野への参入に向けた課題についても言及。

第2部 “新薬開発”物語

日本発の画期的な8つの新薬について、具体的な創薬研究の内容を研究開発過程における秘話を含めて実際に開発に携わった研究者が紹介。

第3部 近未来の創薬に向けた最新研究

「ビッグデータとAIの活用」「iPS細胞の応用」「遺伝子治療」「DDS」「ゲノム編集技術」など、今後の発展が期待される近未来に向けた創薬研究について最新の研究成果を含め解説。

第4部 医薬品の経済学的分析

医薬品の経済学的な分析（マクロ経済学の観点）に基づき、日本の医療保険財政や薬価制度について現状分析や今後の課題・展望について記述。

A5判 / 372頁 / 定価 3,300円（本体 3,000円＋税 10%）

目次等はコチラ▼

薬事日報社　書籍のご注文は、オンラインショップ（https://yakuji-shop.jp/）または、書籍注文FAX03-3866-8408まで。

当ファイルの著作権は㈱薬事日報社またはコンテンツ提供者に帰属します。当ファイル（印刷物含む）の利用は私的利用の範囲内に限られ、それ以外の無断複製・無断転載・無断引用はご遠慮ください。当ファイル（印刷物含む）を社内資料、営業資料などでご利用される場合はご相談ください。
株式会社薬事日報社　TEL:03-3862-2141　shinbun@yakuji.co.jp　http://www.yakuji.co.jp/