

# Fascinated by targeted drugs

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-01-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Yano, Seiji メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/00060337">http://hdl.handle.net/2297/00060337</a>

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



## 分子標的薬に魅せられて

### Fascinated by targeted drugs

金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科

矢野 聖 二

がんが日本人死亡原因の第1位になって久しいが、治療は大きく様変わりしてきている。手術や根治的放射線治療の対象とならない進行期症例に対するがん薬物療法が驚くべき進歩を遂げている。2000年からの分子標的薬と2015年からの免疫チェックポイント阻害薬である。私は1990年に医師になり、肺がんを専門に臨床や研究を行ってきたため、分子標的薬に特別な思い入れがあるので、皆さんにもお伝えしたい。

#### 分子標的薬との出会い

私の分子標的薬との出会いは、海外留学を終えて帰国して間もない2000年のことだった。上皮成長因子受容体 (EGFR) の阻害薬ゲフィチニブ (商品名イレッサ) の国際共同治験に前任地の徳島大学の治験責任医師として参加した。私自身が担当した最初の患者さんに著効した。治験に対し患者さんはあまり乗り気ではなかったが「先生がそこまで言うんだったら飲んであげてもいいわよ」と同意された。治療開始1週間後、「増悪しているのではないか?」と心配で、撮影された胸部X線フィルム (当時はまだフィルムであった) を放射線部まで自分で取りに行ったが、信じられないくらい腫瘍が縮小していた。我が目を疑った。患者間違いではないかと名前を確認したが、間違っていなかった。その患者さんは、今では常識であるが (当時はもちろんわかっていなかった) ゲフィチニブが奏効する因子「女性、腺がん、非喫煙者の日本人」をすべて満たしていた。病室まで走って行って患者さんにフィルムをみせると、患者さんは涙を流しながら何度もお辞儀をして感謝してくれた。私は、「よかったね」と右手を差し出し握手をした。それから、その患者さんと私の間では「握手」が幸運を期待するときのおまじないになった。これが私の分子標的薬との出会いで、あまりにも印象的な出来事であった。

その後、ご縁があり2007年に金沢大学がん研究所 (現がん進展制御研究所) に赴任した。この地で何をすべきか、考えた時にゲフィチニブで治療させていただいた患者さんたちのことを思い浮かべた。最初は劇的に効いたのに、1から2年で再発し、最終的には亡くなっていった。「なぜ耐性が起こり効かなくなるのか?」を研究しようと心に決めた。幸い、私と同じ日、同じ研究所に赴任した松本邦夫教授と共同研究させていただけることになり、松本先生が20年来研究されていた肝細胞増殖因子 (HGF) が耐性因子の一つであることを見つけることができた。単純にHGFを培養液に入れるだけでゲフィチニブが効くはずのがん細胞が死ななくなったのを目の当たりにし

て、大きな衝撃を受けた。がん研究所をはじめとする金沢大学の先生方、共同研究や学会活動などを通じて知り合った先生方のご支援のおかげで、よちよち歩きながらも独り立ちして研究を続けられるようになった。当時お世話になった方々には、いくら感謝しても感謝し足りないくらい感謝している。

#### 耐性研究から抵抗性研究へ

耐性に関する基礎および臨床研究を10年余り続けているが、進行期肺がんが分子標的薬で治しきれるところまでは来ていない。分子標的薬が劇的に効いている患者さんを診察していると、「私、いつまでこの薬を飲まないといけないの?」と聞かれることも多い。肺がんの昔の悲惨な治療成績を知っている医師の一人としては「薬で何年も病気が抑えられているのだから、続けられるだけ飲んだらいいのでは?」などと考えてしまうが、それでは進歩がない。がんは、分子標的薬が著効しても一部の細胞が抵抗性細胞として生き残り、これらが複数の耐性機構を獲得しとても手ごわい相手 (耐性腫瘍) になる。それならば、最初の治療のときに抵抗性細胞ができるメカニズムを研究して、抵抗性細胞をなくして根治を目指そうというのが、私の耐性克服戦略のひとつだ。ここ数年で抵抗性細胞を生み出す原因因子をいくつかつきとめたので、これを標的とする薬の開発や治験を目指したい。

#### やっぱり研究はすばらしい

これからも「分子標的薬の耐性を克服する基礎および臨床研究」をライフワークに掲げやって行きたい。その原動力となっているのは、「分子標的治療が効いて患者さんと共有した喜び」や「その患者さんが再発して亡くなっていくときの悔しさ」だと思う。また、「研究で思ってもみなかった現象を目の当たりにしたときの感動」の体験は、やっている人にしか味わうことのできない特権だと思う。研究なしに医学は進歩しない。最近、研究をする若い人が減ったと嘆かれているが、こんなにもおもしろくて、かつ感動を味わうことのできる研究をやらないのは損! 研究の魅力を若い人たちに伝えて活性化するとともに、自由な発想を生かした研究ができる環境を提供できるよう努力して行きたいと思っている。そして、「耐性を制する」ことで若い研究者や患者さんとより多くの感動を味わい共有できることを願っている。

末筆となりましたが、巻頭言執筆の機会を与えていただきました金沢大学十全医学会雑誌編集委員長長の杉山和久教授に深謝いたします。