

## 薬剤耐性肺がんにも有効な抗がん剤シードの開発

【概要】 岩手医科大学、長崎大学、がん研究会の共同研究により、薬剤耐性非小細胞肺がんの新規治療薬シードを開発しました。本研究成果の全文が、3月24日に Cancer Science 誌に掲載されました (<https://doi.org/10.1111/cas.14839>)。また、本研究成果は、国立研究開発法人 科学技術振興機構 (JST)の支援を受けて、PCT 国際出願(PCT: Patent Cooperation Treaty)を果たしました。現在、米国、欧州等への移行手続きが終了し、日本においても審査請求の段階にあります。

【背景】 がんは日本人の死亡原因の中で最も多い疾患です、統計上は、一生のうちに2人に1人ががんにかかり、3人に1人ががんで亡くなっています。がんの中でも、肺がんの志望者数が最も多く、毎年12万人以上が新たに肺がんと診断されています。

近年の肺がんの薬物療法では、遺伝子検査に基づく個別化医療が標準的です。上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子に変異のあるタイプの非小細胞肺がんでは、変異型 EGFR 阻害薬であるゲフィチニブ(商品名: イレッサ) やエルロチニブ(商品名: タルセバ) が一次治療薬として用いられ、がんの大幅な退縮がみられるなど劇的な治療効果が見られます。その一方で、治療開始後1年程度で薬剤の効果が見られなくなる耐性化が臨床上的問題となっています。ゲフィチニブ耐性を克服する目的で開発された第3世代 EGFR 阻害薬 オシメルチニブ(商品名: タグリッソ) にも耐性を示す新たな変異 EGFR C797S も報告されています。現在のところ、この新型変異体 EGFR C797S に有効な医薬品は上市されていません(図1)。

【研究成果】 岩手医科大学、長崎大学、がん研究会の共同研究で開発したラメラリン 14 は、オシメルチニブ耐性変異型 EGFR C797S にも有効性を示す新たな抗がん剤シードです。ラメラリンは、海洋生物ベッコウタマガイの一種から単離された天然物化合物です。このラメラリンを化学的に変換して新たに合成した誘導体(図2)は、10 nM 以下というごく微量で、耐性変異を含む複数の EGFR 変異体を阻害し、ヒト肺がん細胞に対する抗腫瘍効果を示します(図3)。ラメラリンは、既存の EGFR とは全く異なる構造を有するために、他の EGFR 阻害薬に対する耐性化変異の影響を受けにくいと考えられています。

問い合わせ先

西谷直之

岩手医科大学 薬学部 臨床薬学講座 情報薬科学分野

教授 西谷 直之 (にしや なおゆき)

Phone: 019-651-5111(内5120)

e-mail: nnishiya@iwate-med.ac.jp

## EGFR遺伝子

## EGFR阻害薬

野生型EGFR

↓ 活性化型変異 (がん化)

EGFR (活性化型変異)

← ゲフィチニブ、エルロチニブなど

↓ 二次変異 (耐性化)

EGFR (L858R/T790M)

← オシメルチニブ

↓ 三次変異 (耐性化)

EGFR (L858R/T790M/C797S)

新規医薬品シード  
ラメラリン14

治療薬なし

図1. EGFR遺伝子変異と治療薬

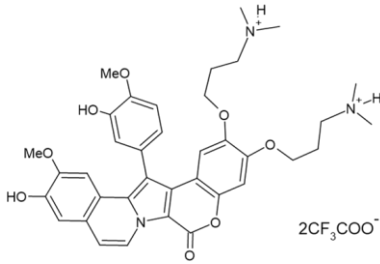


図2. ラメラリン14の構造

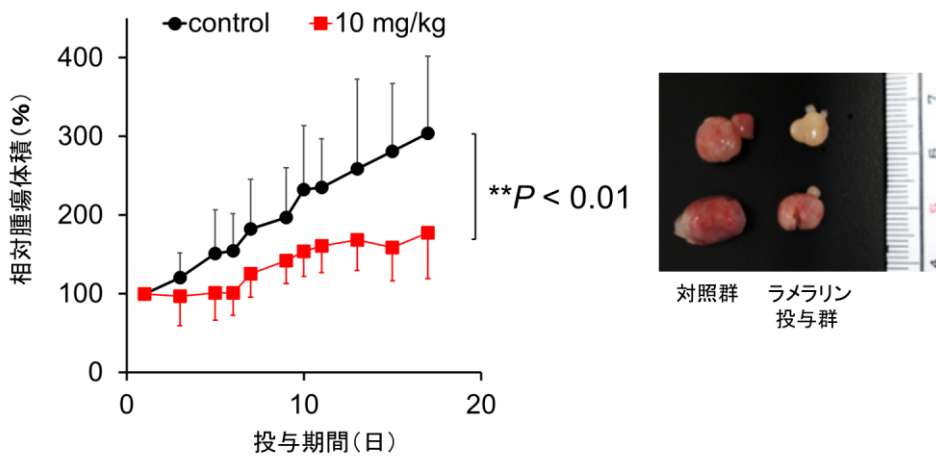


図3. EGFR C797S変異陽性ヒト肺がん細胞移植マウスでのラメラリン14の抗腫瘍効果