

[PRESS RELEASE]

2020年5月21日



EGFR 遺伝子に異常のある肺がんに対する新規治療法を開発

～EGFR 遺伝子変異肺がんの治療抵抗性に対する新規治療法開発に関する論文掲載について～

本研究成果のポイント

○わが国の肺がん患者全体の約 25%を占める EGFR 遺伝子に異常のある肺がんでは、がん細胞の一部が「治療抵抗性細胞」となり早期に治療が効かなくなる初期抵抗性が問題となっています。

○初期抵抗性には AXL と呼ばれる分子が強く関係していますが、本研究では、AXL 阻害薬 ONO-7475 と EGFR 阻害薬との併用治療が有望であることを明らかにしました。

○AXL 分子を抑えることで治療効果が改善し新たな治療法として期待されます。

京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 病院准教授 山田忠明、教授 高山浩一ら研究グループは、EGFR 遺伝子変異を有する肺がんの新規治療法を開発し、本件に関する論文が、科学雑誌『Clinical Cancer Research』に 2020 年 5 月 1 日付けで掲載されましたのでお知らせします。

本研究は、本邦においてがんの死亡原因トップである肺がんのうち、EGFR 遺伝子変異を有する肺がんを対象に、がん分子標的薬である EGFR 阻害薬の初期耐性や治療抵抗性に対する新規治療法として、新規 AXL 阻害薬 ONO-7475 との初期からの併用治療が有望であることを明らかにしました。本研究成果をもとに、今後は、EGFR 遺伝子変異を有する肺がんを根治させる治療につながることを期待されます。

【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 発表媒体 <input type="checkbox"/> オンライン速報版 <input checked="" type="checkbox"/> ペーパー発行 <input type="checkbox"/> その他 雑誌の発行元国 米国 オンライン閲覧 URL https://clincancerres.aacrjournals.org/content/26/9/2244.long 掲載日 2020. 5. 1 (米国時間)
論文情報	論文タイトル (英・日) ONO-7475, a Novel AXL Inhibitor, Suppresses the Adaptive Resistance to Initial EGFR-TKI Treatment in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer 新規 AXL 阻害薬 ONO7475 は EGFR 遺伝子変異肺がんの EGFR-TKI による初期治療抵抗性を抑制する 代表著者 所属・氏名 京都府立医科大学呼吸器内科 山田忠明

～京都府立医科大学は 2022 年、創立 150 周年を迎えます～

	<p>共同著者 有)</p> <p>京都府立医科大学呼吸器内科 大倉直子 京都府立医科大学呼吸器内科 西岡直哉 長崎大学病院呼吸器内科 谷口寛和 京都府立医科大学呼吸器内科 谷村恵子 京都府立医科大学呼吸器内科 片山勇輝 京都府立医科大学呼吸器内科 吉村彰紘 新潟大学呼吸器・感染症内科 渡部 聡 新潟大学呼吸器・感染症内科 菊池 利明 京都第一赤十字病院呼吸器内科 塩津 伸介 長崎原爆病院呼吸器内科 北崎 健 金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科 西山明宏 京都府立医科大学呼吸器内科 岩破将博 京都府立医科大学呼吸器内科 金子美子 京都府立医科大学呼吸器内科 内野 順治 徳島大学病院病理部 上原 久典 京都府立医科大学創薬センター 堀中真野 京都府立医科大学創薬センター 酒井敏行 小野薬品工業株式会社 田中昂平 小野薬品工業株式会社 小崎龍平 金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科 矢野聖二 京都府立医科大学呼吸器内科 高山 浩一</p>
<p>研究情報</p>	<p>研究課題名</p> <p>代表研究者 所属・氏名 京都府立医科大学呼吸器内科 山田忠明</p> <p>共同研究者 京都府立医科大学呼吸器内科 高山浩一 長崎大学病院呼吸器内科 谷口寛和 金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科 矢野聖二 小野薬品工業株式会社 小崎龍平、田中昂平</p> <p>資金的関与（獲得資金等） 日本学術振興会科学研究費助成事業，公益財団法人武田科学振興財団研究助成，金沢大学がん進展制御研究所共同研究費，日本肺癌学会研究助成，小野薬品工業株式会社共同研究費</p>

【論文概要】

1 研究分野の背景や問題点

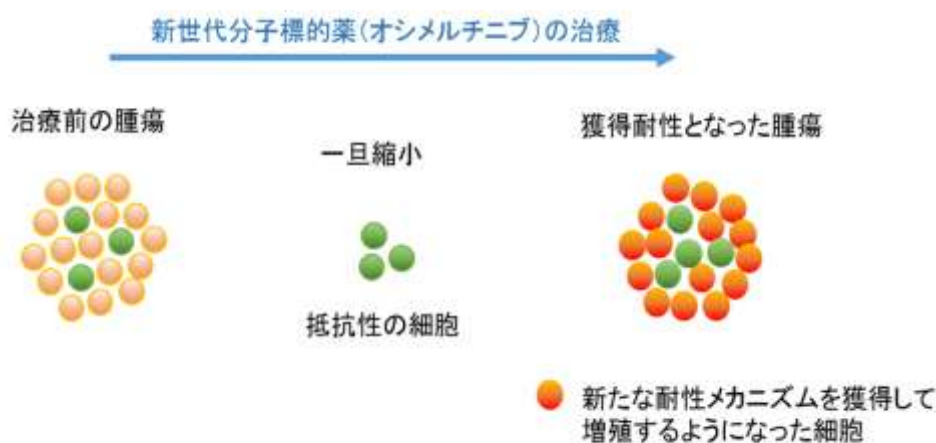
現在、我が国の肺がん患者の約 25%は EGFR と呼ばれる遺伝子に変異し異常に活性化し

ています。そのような患者さんに対する治療薬として、がん分子標的薬である EGFR 阻害薬が開発されました。今ではイレッサをはじめとして複数の EGFR 阻害薬が臨床で使用されています。この EGFR 阻害薬による治療は高い確率で奏効するものの、一部のがん細胞が死なずに生き残り、EGFR 阻害薬に耐性を獲得して再び大きくなることが問題となっています。これまでに我々を含めた多くの研究グループが、EGFR 阻害薬に耐性化する原因を見つけ出し、その研究成果を基に耐性化したがん細胞にも効く新世代薬が作られてきました。しかし、新世代薬にも再び耐性が起こり、新薬開発と耐性化とのいたちごっこが続いています。

さらに、最近の研究から、がん治療における「治療抵抗性細胞」の存在が明らかになり、がん研究の領域において注目を集めています（図 1）。この治療抵抗性細胞は治療開始時から薬の効果が低く、薬による細胞死を免れることが知られています。肺癌治療においても、その解明と診断・治療法の開発が大きな課題であると考えられます。

これまでに我々の研究グループでは、これらの治療抵抗性細胞の原因として、普段は眠っている AXL という蛋白質が、EGFR や HER3 という別の蛋白質と一緒にすることで活性化し、肺癌細胞が生き延びるための刺激を維持していることを明らかにしてきました。

図 1. がん細胞の一部は「治療抵抗性細胞」として生き残る



2 研究内容・成果の要点

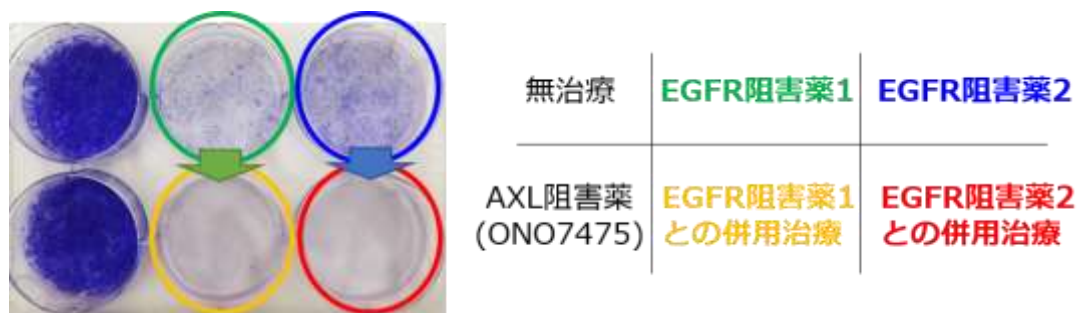
今回の研究では、新世代の EGFR 阻害薬であるオシメルチニブやダコミチニブにさらされたがん細胞が生き残る原因である AXL という蛋白質の活性を阻止する新規治療薬 ONO-7475 の有効性を明らかにしました。今回の研究で使用した AXL 活性を阻害する薬剤 ONO-7475 は小野薬品工業で創製され、現在、早期臨床試験が進められており、臨床応用が期待されています。

EGFR 遺伝子変異を持つ肺癌細胞株を移植したマウス動物実験モデルでは、AXL 蛋白質を抑える ONO-7475 を EGFR 阻害薬と併用すると、がん細胞をほぼ死滅させ再発を著明に遅らせることができることがわかりました。また、これらの 2 剤を最初から併用した方が、新世代 EGFR 阻害薬の効果がなくなった後に併用した時と比較して、より高い治療効果が得られることを発見しました。

さらに本研究では、治療を行う前の肺癌の患者さんから得られたがん細胞の AXL 蛋白質を調べてみました。その結果、培養細胞を用いた研究結果と同様に、AXL 蛋白質をたくさん作っている肺癌の患者さんはそうでない患者さんと比べて EGFR 阻害薬による治療成績が悪いことがわかりました。その一方で、EGFR 阻害薬に効果がなくなった後の肺癌の患者さんから得られたがん細胞の AXL 蛋白質を調べたところ、培養細胞を用いた研究結果と同様に、AXL

蛋白質をたくさん作っている肺がんの患者さんはそうでない患者さんと比べて EGFR 阻害薬による治療成績にあまり影響しないことがわかりました。したがって、がん細胞が AXL という蛋白質をたくさん作っている患者さんには、最初から EGFR 阻害薬と AXL 阻害薬 ONO-7475 を一緒に使って治療を行うことが有用であり、EGFR 阻害薬の効果がなくなった後から併用してもあまり効果は期待できないことが考えられます。以上の研究結果から、2つの薬を最初から併用することで、がん細胞を死滅させ、肺がんを根治あるいは再発までの期間を大幅に延ばせることが期待されます。

図 2. 新世代 EGFR 阻害薬と AXL 阻害薬の併用効果



3 今後の展開と社会へのアピールポイント

本研究で使用した AXL 阻害薬 ONO-7475 は現在、早期臨床試験が日米で進められています。今後は、EGFR 遺伝子変異を有する肺がん患者さんのうち AXL 蛋白質が高発現している方を対象に、新世代 EGFR 阻害薬オシメルチニブやダコミチニブと併用する臨床試験を行い、効果や安全性について評価していきたいと考えています。治療効果が乏しい肺がん患者さんの治療成績を向上させることができれば社会に大きく貢献できます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業、公益財団法人武田科学振興財団の研究助成、金沢大学がん進展制御研究所との共同研究費、日本肺癌学会の研究助成、小野薬品工業株式会社との共同研究費によって行われました。

<p><研究に関すること> 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 病院准教授 山田忠明 電話：075-251-5513 E-mail：tayamada@koto.kpu-m.ac.jp</p>	<p><広報に関すること> 広報センター [事務局：企画・研究支援課] 土屋 電話：075-251-5804 E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp</p>
---	--