

呼吸器疾患診療の総合力と 突出した研究力を錬成したい。

2021年11月、金沢大学附属病院呼吸器内科の新教授に、

矢野聖二腫瘍内科教授が併任というかたちで迎えられた。

矢野教授は、肺がん医療、特に分子標的治療に関する研究で名を馳せている。

呼吸器内科教授としての抱負を聞いた。

呼吸器内科の治療成績と 研究の充実

呼吸器内科では、肺がん、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、睡眠時無呼吸症候群など、呼吸に関わる臓器と呼吸の疾患を診療の対象とする。基礎研究においては、肺がん、気道疾患（気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患）、間質性肺炎の3つの領域に分かれて研究を行っており、臨床においては、それらの疾患が関連しているため、3領域のスタッフが協働して診療を行う。

今後、この呼吸器内科を矢野教授が率いていく。

「呼吸器内科のために働いてほしい、というお声をいただき、腫瘍内科と呼吸器内科の教授を併任することになりました。呼吸器内科では、治療成績を上げていくことはもちろん、研究面でもレベルアップを図っていきたいと思っています。呼吸器内科教室には、間質性肺炎、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、そして肺がん、各専門家がおりますが、大学病院であるからには、専門とする領域で突出すべきであり、そういうとがった人たちが揃い、呼吸器内科全体では、どんな疾患も診ることができる。そういうかたちをめざします。診療レベルを上げれば若い人材が集まり、彼らが優れた呼吸器内科医に成長し、ゆくゆくは基幹病院をはじめ地域の病院を支えていく。そんな良い循環をつくっていきたいと考えています」

がんゲノム医療の推進

矢野教授はこれまで、金沢大学附属病院のがんセンター長として、がん医療の発展に奔走してきた。たとえば、がんゲノム医療拠点病院の指定はその一つ。厚労省は、全国にがんゲノム医療中核拠点病院12カ所、がんゲノム医療拠点病院33カ所、がんゲノム医療連携病院184カ所を選び、公表している（令和4年1月1日時点）。北陸三県では金沢大学附属病院と富山大学附属病院ががんゲノム医療拠点病院に指定さ



金沢大学附属病院

呼吸器内科

矢野 聖二



れている。

がんゲノム医療とは、がん細胞のゲノムを調べて遺伝子の変異を基に患者のがんの性質を知り、適切な治療法を選択する、最新がん治療の一つである。たとえば、日本人の肺がんでは、その約20%が上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor: EGFR)という遺伝子の変異を原因とする肺がん(≒EGFR変異肺がん)だ。EGFR変異肺がんは変異したEGFRからの生存シグナルで増殖するため、変異EGFRの機能を抑える分子標的薬オシメルチニブの効果が高いということが知られている。

金沢大学附属病院ではがんゲノム外来を開設し、がん遺伝子パネル検査を導入している。遺伝子パネル検査とは、がん組織や血液を使ってがん細胞の数から数百の遺伝子を一度に調べ、遺伝子変異を特定することで最適な治療薬の情報を得るという検査法。対象となるのは、原発不明がんや希少がんなど標準治療がない固形がん、局所進行や転移があつて標準治療が終了した固形がんの患者。がんが進行して手術はできない、抗がん剤も効かないという患者にとって、がんゲノム医療は福音のように思われる。しかし、がん遺伝子パネル検査を受けた患者のうち、治療に行き着いた患者の割合は1割程度だ(2019年10月時点、厚労省の

調査より)。

「がん遺伝子パネル検査を受けても、遺伝子異常が見つかる人と見つからない人があり、見つかった場合でも適応できる治療薬がある場合とない場合があります。治療薬があっても、保険適用かどうか、という問題もあります。自由診療で治療を受けるとなれば、経済的な負担がかなり大きくなることも考えられます。突破すべき関門は一つや二つではないのです」

それでも矢野教授は、肺がんの分子標的薬や耐性の阻害薬などを対象に、医師主導治験に持ち込み、「良い治験成績を厚労省に提出し、保険診療を認めてもらう道」をつくろうとしている。

肺がんの根治法のあくなき探索

長年にわたり、矢野教授は「分子標的薬は驚異的な効果を示すにもかかわらず、がんはなぜ再発するのか」という命題に取り組み、薬剤耐性に関する新たな知見や、肺がんの治療薬につながる研究成果を積んでいる。

最近の研究では、上述のEGFR変異肺がんに関して、分子標的薬オシメルチニブが高率で奏効するにもかかわらず、がん細胞の一部が抵抗して生き延びるメ

カニズムを解明した。

まず前段階として、EGFR変異肺がんのうちAXL(アキセル)というタンパク質を過剰に発現するがん細胞はオシメルチニブが効きにくいという現象に着目。がん細胞は、変異したEGFRタンパク質からの生存シグナルで増殖するが、シグナルが強すぎるとがん細胞が死滅するため、平常はAXLにブレーキがかけられている。しかし、オシメルチニブによりEGFRタンパク質からの生存シグナルが抑制されるとブレーキが外れ、AXLが生存シグナルを補充、がん細胞の一部が抵抗性細胞として生き延びることを明らかにした。

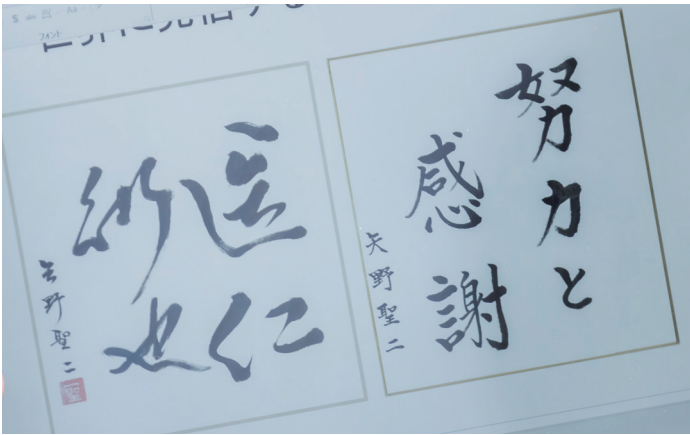
続く段階で、AXL発現の低いEGFR変異肺がん細胞における耐性メカニズムを解析。AXL発現の低いEGFR変異肺がん細胞にはオシメルチニブは効きやすいが、最終的には耐性がんが再発してしまう。そのメカニズムは、このがん細胞はオシメルチニブに曝されるとインスリン様増殖因子1受容体(insulin-like growth factor-1 receptor: IGF-1R)のタンパク質量を増やし、増えたIGF-1Rが生存シグナルを補充、がん細胞の一部が抵抗性細胞として生き残る。さらに、抵抗性細胞ではオシメルチニブの作用に応

答し、転写因子のFOXO1がIGF-1Rの転写を促進、IGF-1Rのタンパク質量を増やすことを見出した。オシメルチニブにIGF-1R阻害薬を短期間併用することでがん細胞を消滅させ、治療を止めても再発をほぼ防げることも解明している。

IGF-1Rは、以前からがん治療の標的にその名が挙がっている。だが、インスリン受容体と酷似しているため、IGF-1R阻害薬を長期間使用するとインスリン受容体まで阻害し、糖代謝に不可欠なインスリンの働きを妨げてしまう。これが大きな副作用として課題となっていた。矢野教授たちの研究では、IGF-1R阻害薬の併用を短期間に収めることで、大きな副作用はなく、がんをほぼ根治できる。

「がんは、いろいろな手段を駆使して生き延びようとします。がんを根治できなくても、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬、新たに開発される薬剤などを使っていけば、がんを抑えることは可能でしょう。しかし、患者さんの中には、つらい症状が解消されたのに薬剤を使い続けなくてはいけないことに不満を感じる方もおられます。直径1mmのがんに100万個のがん細胞、初期のがんとされる1cmのがんには10億個のがん細胞が集まっている。根治には1個のがん細胞





胞も逃さないような治療法を発見しなくてはならないでしょう」

医は仁術。感謝と努力。 さらなる一歩

「高校卒業のとき、所属していた書道部の先生から贈られた言葉が『医は仁術なり』。当時はそうでもなかったのですが、金沢に来てからは、大事な言葉だと思ふようになりました。もう一つは、自らしたためた『努力と感謝』。いろいろな人から助けてもらっている、患者さんか

ら教えてもらうこともある。そうしたことを忘れないようにという戒めです。腫瘍内科の部屋に掲げてあるのですが、こちらの部屋にも掲げるつもりです」座右の銘をうかがうと、矢野教授はこう語った。

呼吸器内科での研究や医局運営については、「人材は揃っています。若手にはスキルの向上を促し、また、そのためのチャンスを与えたい。と言っても、先月来たばかりなので、どんな強み、特徴があるのかは未知数。様子見をしているところ」と言う。

「慢性閉塞性肺疾患や間質性肺炎では、肺の機能が損なわれてしまうと、元通りにすることは今の医療ではできない。治せる可能性があるとするれば、再生医療でしょうか」

新たな標的とすべきものが、矢野教授の目には映っているのかもしれない。



FEATURE

特集

北陸の
大学病院

PROFILE

矢野 聖二 やの・せいじ

金沢大学医薬保健研究域医学系呼吸器内科学教授
金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科教授
金沢大学附属病院がんセンター長

【略歴】

平成 2年 3月 徳島大学医学部医学科卒業
平成 7年 3月 徳島大学大学院医学研究科博士課程（内科系）修了
平成 9年 1月 徳島大学医学部助手（第三内科）
平成 9年 9月 米国テキサス大学 MD Anderson Cancer Center, Dept Cancer Biology
Visiting Assistant Professor (Isaiah J. Fidler 教授)
平成 12年 10月 徳島大学医学部・歯学部附属病院講師（呼吸器・膠原病内科）
平成 19年 4月 金沢大学がん研究所腫瘍内科教授
金沢大学附属病院がん高度先進治療センター長（兼任）
平成 23年 4月 金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科教授（名称変更）
平成 24年 4月 金沢大学附属病院 外来化学療法室長（平成 27年 3月まで）
平成 26年 7月 金沢大学附属病院 先端医療開発センター長（平成 29年 3月まで）
平成 26年 10月 金沢大学附属病院 緩和ケアセンター長（平成 28年 3月まで）
平成 28年 4月 金沢大学附属病院 がんセンター長（名称変更：兼任）
病院長補佐（臨床研究開発担当）
平成 29年 6月 文部科学省大学教育再生戦略推進費「超少子高齢化地域での先進的がん医療人養成（北信がんプロ）」事業責任者
平成 29年 9月 WPI Nano Life Science Institute (LSI)（併任）
平成 30年 4月 金沢大学附属病院副病院長（研究担当）
令和 2年 1月 金沢大学附属病院 がんゲノム医療センター長（令和 3年 9月まで）
令和 3年 11月 金沢大学医薬保健研究域医学系呼吸器内科学教授