

報道機関 各位

2025 年 1 月 10 日
公益財団法人がん研究会

KRAS 変異大腸がんの分子標的薬への耐性メカニズムの発見

～KRAS の局在が KRAS 阻害薬感受性に関わることを解明～

1. ポイント

- がん研究会にて樹立した大腸がん患者由来細胞株を用いて、KRAS 変異^(※1)大腸がんの分子標的薬に対する耐性メカニズムを発見しました。今回の発見により、今後 KRAS 阻害薬を用いた治療法が大腸がん承認された場合でも、治療初期から十分な治療効果が期待できる患者さんと、そうではない可能性が高い患者さんの層別化に貢献できる可能性が期待されます。
- 詳細な解析の結果、KRAS 変異大腸がんは EGFR^(※2)の活性化を介した MAPK 経路活性化^(※5)が生じるタイプと PI3K/AKT 経路^(※3)活性化を誘導するタイプの 2 つに分類できることを実験的に示しました。
- KRAS 変異の他に Her2 増幅を有する稀な KRAS 変異陽性大腸がん患者由来細胞株では Her2 増幅^(※4)によって PI3K/AKT 経路に依存した増殖・生存をしており、Her2 阻害薬には抵抗性であるが PI3K/mTOR 阻害薬には感受性を示すことが判明しました。
- 上記の患者由来がん細胞株では、本来細胞膜に多く存在する KRAS が細胞質に多く局在し、MAPK 経路への依存性が低下していることが示唆され、KRAS 阻害薬への初期耐性機構として KRAS 局在の関与を示しました。

2. 研究の概要

KRAS 遺伝子変異は膵がんや肺がん、大腸がんなどの様々ながん種においてがん化を誘導するドライバーがん遺伝子として知られており、大腸がん患者では約 40%の症例で認められます。この KRAS 変異陽性大腸がんの薬物療法として、近年開発されてきた KRAS 特異的な分子標的薬（ソトラシブなど）の臨床応用に向けた研究が盛んに進められています。しかし、大腸がんにおいては KRAS 阻害薬単剤では治療初期から十分な治療効果が得られないことが、KRAS 阻害薬の臨床試験において示され、課題となっています。そのため、大腸がん細胞がどのようなメカニズムで KRAS 阻害薬に最初から抵抗性を示すのかを解明し、克服法を開発することが急務となっています。

がん研究会の片山量平（がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部 部長）、丸山航平（同研究部所属）らの研究グループは、KRAS 変異陽性大腸がん患者の手術検体より独自に樹立したがん細胞株を中心に用いて、KRAS 阻害薬に対する新たな初期耐性機構を発見しました。詳細な解析の結果、患者由来細胞株は KRAS 阻害薬の存在下で代償的に活性化するシグナル経路の観点から 2 つのグループに分類できることを見出しました。また、KRAS 変異に加えて Her2 増幅も有する稀な症例から樹立された患者由来細胞株では、本来細胞膜に局在する KRAS が細胞質に偏って局在することで KRAS 阻害薬への初期耐性に関与する可能性を発見しました。

3. 論文名、著者およびその所属

○論文名: [Mechanisms of KRAS inhibitor resistance in KRAS-mutant colorectal cancer harboring Her2 amplification and aberrant KRAS localization](#)

○ジャーナル名

npj Precision Oncology

○著者

Kohei Maruyama^{1,2}, Yuki Shimizu¹, Yumi Nomura^{3, 4}, Tomoko Oh-hara¹, Yuki Takahashi^{3,4}, Satoshi Nagayama^{5,6,7}, Naoya Fujita⁸, Ryohei Katayama^{1,2*}

(* 責任著者)

○著者の所属機関

1. 公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部
2. 東京大学大学院 新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻
3. TOPPANホールディングス株式会社 事業開発本部 総合研究所
4. 公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 臨床部
5. 京都大学大学院 医学研究科
6. 公益財団法人がん研究会 がん研有明病院 大腸外科
7. 宇治徳洲会病院 外科
8. 公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター

4. 研究の詳細

背景

KRAS 変異^(*)陽性の大腸がんの薬物療法では、BRAF 変異大腸がんで使用される BRAF 阻害薬のようにがん遺伝子を標的とした分子標的薬が承認されておらず、1960 年代から使用されている古典的な殺細胞性の抗がん剤に抗血管新生阻害薬を併用する薬物治療が行われています。この背景には KRAS を特異的に阻害する分子標的薬の開発が遅れてきたことが挙げられます。しかし、近年 KRAS 特異的な阻害薬が開発され臨床応用に向けた研究開発が進められており、大きな関心が寄せられています。最初に開発された KRAS G12C 変異特異的阻害薬 ソトラシブの臨床試験では肺がんと比較し大腸がんでの奏効率は顕著に低く、単剤での有効性は限定的でした。この最初から耐性を示す原因に関しては複数の研究グループが報告を行っており、大腸がんでは受容体型チロシンキナーゼの EGFR^(*)が KRAS 阻害薬を処理すると活性化し、KRAS 阻害薬耐性の原因となっていることが報告されています。実際に、EGFR 阻害薬セツキシマブと KRAS 阻害薬アダグラシブとの併用臨床試験では奏効率が 47%と大幅に改善され、米国では臨床での使用が承認されています。一方で半数以上の患者さんでの初期耐性機序はほとんど明らかではなく、大腸がんに対する初期耐性機序の理解は十分とは言えません。そこで本研究グループは、独自に患者検体から樹立した KRAS 変異大腸がん細胞株を用いて KRAS 阻害薬に対する初期耐性機序の解析を行うこととしました。

研究内容

はじめに、がん研究会の倫理審査委員会承認済みのプロトコルに則り同意の得られた大腸がん患者の手術残余組織片から患者由来細胞株（PDC）の樹立を行いました。その後、手術検体のシーケンス解析から KRAS 変異を特定し、KRAS 変異陽性の大腸がん PDC を中心に用いて KRAS 阻害薬への初期耐性機序の解析を行いました。樹立した PDC は KRAS 阻害薬単剤には初期耐性を示し、KRAS のみに依存性した細胞増殖や生存は示さず、KRAS 阻害薬の存在下では別のシグナル経路や因子が代償的に活性化することで耐性に寄与する可能性が示唆されました。そこで薬剤ライブラリーを用いたスクリーニングと遺伝子変異解析等を実施し、耐性機序を探索しました。その結果、「KRAS 阻害薬の存在下で受容体型チロシンキナーゼである EGFR の活性化に依存するグループ」と「細胞の生存や増殖、代謝に関連する PI3K/AKT 経路^(*)に依存するグループ」の少なくとも 2 つに分けられることが判明しました。新たな耐性機序の解明のため、後者のグループに属する PDC に注目し、詳細な解析を実施しました。その内の 1 つの PDC では KRAS 変異の他に Her2 遺伝子の増幅^(*)と PI3K の変異を有しており、PI3K/AKT 経路が強力に活性化していることが分かりました。この PDC では PI3K と mTOR を同時に阻害することで強い増殖抑制効果が得られ、Her2 増幅によって KRAS 変異を有しながらも PI3K/AKT 経路に依存していることが示唆されました。さらに興味深い点として、Her2 を遺伝子ノックアウトにより欠損させた細胞では、KRAS-MAPK 経路への依存性が高くなることが分かりました。そこで、この PDC が依存するシグナル経路のスイッチがどのようなメカニズムで起こったのかを解析しました。その結果、本来細胞膜で活性化する KRAS がこの Her2 の増幅がある PDC では細胞質に多く局在し、Her2 をノックアウトした細胞では細胞膜に局在することが判明しました。

本研究によって Her2 増幅型の KRAS 変異大腸がんでは KRAS の局在異常によって KRAS-MAPK 経路の依存性が低下し、KRAS 阻害薬への耐性に寄与する可能性が示されました。また、遺伝子変異やタンパク質発現変化だけでは分からないタンパク質の細胞内局在の変化によって誘導される耐性機序を見出すことに成功しました。

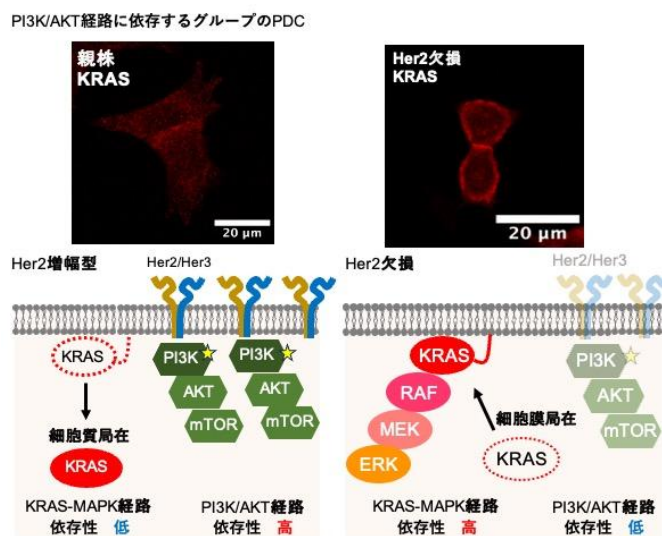


図 1 KRAS の局在変化がもたらす耐性機構

5. 本研究への支援

本研究は、下記機関より資金的支援等を受けて実施されました。

- ・国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED)
- ・日本学術振興会 科学研究費
- ・内藤記念科学振興財団 研究助成
- ・公益財団法人 日本財団

6. 用語解説

(*)1 KRAS 遺伝子変異

膵臓がんや肺がん、大腸がんをはじめとする様々ながん種で発がんを誘導するドライバーがん遺伝子とし

て知られています。特に 12 番目、13 番目のアミノ酸が別のアミノ酸に置き換わるミスセンス変異によって活性化型 KRAS が蓄積し、恒常的な増殖シグナルが伝達されがん化が誘導されます。

(*2) EGFR (Epidermal growth factor receptor)

上皮増殖因子受容体と呼ばれる細胞表面の受容体型チロシンキナーゼの 1 つであり、EGF などのリガンド刺激によって活性化すると KRAS などを経由して MAPK 経路や PI3K/AKT 経路へとシグナルを伝達し、細胞増殖を促します。KRAS や BRAF 変異大腸がんでは、Ras または RAF 阻害薬の存在下で活性化が誘導され、再度 MAPK 経路を活性化させることで薬剤耐性に関与する因子としても知られています。

(*3) PI3K/AKT 経路

PI3K/AKT/mTOR 等のタンパク質が相互作用およびリン酸化をすることで、受容体型チロシンキナーゼや KRAS などからのシグナルが伝達され、細胞の生存やタンパク質合成をはじめとする代謝に深く関与することが知られています。また、この経路の破綻はがん化だけでなく糖尿病をはじめとする様々な疾患にも関連します。

(*4) Her2 (ERBB2)増幅

EGFR と同じファミリータンパク質の一つとして知られており、Her2 の遺伝子変異や遺伝子増幅によって過剰な増殖シグナルが伝達されるとがん化にも寄与することが知られています。

(*5) MAPK 経路

受容体型チロシンキナーゼ等からシグナルが伝達されることで活性化される細胞内シグナル経路の 1 つとして知られています。主に細胞の分化や増殖を正に制御している経路であり、この経路を構成する RAS/RAF/MEK に活性化遺伝子変異が起こると過剰な細胞増殖シグナルが伝達され、がん化が引き起こされます。

■がん研究会について

がん研究会は 1908 年に日本初のがん専門機関として発足して以来、100 年以上にわたり日本のがん研究・がん医療において主導的な役割を果たしてきました。基礎的ながん研究を推進する「がん研究所」や、新薬開発やがんゲノム医療研究を推進する「がん化学療法センター」「がんプレシジョン医療研究センター」、さらに新しい医療の創造をする「がん研有明病院」を擁し、一体となってがんの克服を目指しています。

ウェブサイト: <https://www.jfcr.or.jp/>

【お問い合わせ先】

公益財団法人がん研究会 社会連携部 広報課

Tel : 03-3570-0775 e-mail:ganken-pr@jfcr.or.jp