



## KRAS 変異肺がんに対する治療薬の 効果予測因子と耐性機序を解明

### ハイライト

---

- KRAS 変異は全がんの 20%に存在するが、これまで治療薬の開発は困難とされていた。昨年臨床試験が開始された KRAS 阻害薬は、一部の症例に効果を示しているが、効果を予測する因子や効果がなくなる（耐性）メカニズムは不明であった。
  - KRAS 変異肺がんにおいて KRAS 阻害薬が効く可能性が高い患者さんを予測する因子を同定
  - KRAS 阻害薬が効かなくなった（耐性となった）患者さんに対する新たな治療法を提唱
- 

愛知県がんセンターがん標的治療トランスレーショナルリサーチ分野の衣斐寛倫（えびひろみち）分野長、足立雄太主任研究員らは、KRAS（※1）変異肺がんに対する治療薬の効果予測因子と耐性機序を解明しました。

KRAS 変異は、全がんの 20%程度に認められる頻度の高い遺伝子異常です。KRAS 変異に対する治療薬の開発は長年困難とされてきましたが、最近 G12C と呼ばれる特定の KRAS 変異に対して分子標的治療薬が開発され、KRAS G12C 変異を持った肺がん患者さんを対象とした臨床試験で、有望な結果を示しています。しかしながら、KRAS 阻害薬をどの患者さんに投与すべきかについては明らかではありませんでした。また、分子標的治療薬は、長期間投与を行うと様々な要因により効果がなくなる（耐性化する）ことが知られていますが、KRAS 阻害薬の耐性機序については明らかではありませんでした。

研究グループは、KRAS G12C 変異を持つ肺がん細胞株の検討から、KRAS タンパクの発現と活性化が高い腫瘍で KRAS G12C 阻害薬の効果が期待できることを突き止めました。また、KRAS タンパクの発現と活性化は、腫瘍の上皮間葉移行（※2）と呼ばれる状態に依存しており、上皮系の性質を持ったがんで、KRAS の発現と活性が高く効果が期待できる一方、間葉系の性質を持つがんでは効果が乏しいことを明らかにしました。

さらに、KRAS G12C 阻害薬を長期間使用し、効果がなくなった（耐性化）した腫瘍では、治療開始時には上皮系であった腫瘍が間葉系に変化しており、上皮間葉移行が治療の無効化につながることを明らかにしました。これらの腫瘍を解析した結果、間葉系の腫瘍では複数の受容体が活性化しており、KRAS G12C 阻害薬とこれらの受容体のシグナルを遮断する薬を併用したとこ

ろマウスモデルで効果を示すことを明らかにしました。

これらの結果から、今後 KRAS G12C 阻害薬の効果が期待できる患者さんの選択や、阻害薬に効果がなくなった患者さんに新たな治療法を提示できる可能性があります。

本研究は米国癌学会が発行する *Clinical Cancer Research* 誌に 11 月 15 日に掲載されました。

## 研究の背景

KRAS 遺伝子の変異は、がんで最も頻繁に認められる異常のひとつであり、がん全体の 20%程度で存在するとされています。そのうち、KRAS の 12 番目のグリシンというアミノ酸がシステインに変化する異常 (KRAS G12C 変異) は、肺腺がんの 10%程度に認められます。KRAS 変異が高頻度に認められることから、長年、異常 KRAS タンパクに対する阻害薬の開発が行われてきましたが、KRAS タンパクの表面はなめらかで薬剤が結合する場所に乏しいことなどもあり、開発は難航していました。最近、KRAS G12C 変異タンパクを阻害する薬剤が開発され、早期臨床試験では 30%程度の患者さんでがんが小さくなるなどの効果が認められ、80%以上の患者さんで進行が止まるなど、その効果が期待されています。しかしながら、どのような患者さんでより効果が期待できるかについては明らかになっていません。また、がんの薬物療法では治療を続けるうちに効果がなくなる (耐性化) ことが知られており、今後 KRAS G12C 阻害薬についても同様の問題が出てくることが想定されています。

## 研究内容と成果

KRAS G12C 変異を持つ 10 種類の肺がん細胞株について、KRAS G12C 阻害薬の効果と遺伝子の発現を網羅的に検討しました。その結果、KRAS 遺伝子の発現が高い細胞株ほど阻害薬が効果を示すことが判明しました。KRAS 遺伝子の発現が高い細胞株では KRAS の活性も高いことから、効果を示さない細胞株では KRAS に対する依存性が低下していることが示唆されます。一方、阻害薬に効果を示さない細胞株では上皮間葉移行に関連する遺伝子の発現が高いことが分かりました。KRAS G12C 阻害薬が効果を示す細胞株に上皮間葉移行を誘導すると阻害薬に効果を示さなくなることや、KRAS G12C 阻害薬に長期間 (3 か月) 暴露することで阻害薬に耐性を獲得した細胞株でも上皮間葉移行が起きていることが確認できました。

上皮間葉移行を起こした細胞株では、細胞表面の様々な受容体が活性化することで、KRAS G12C 阻害薬を投与しても、がん細胞の増殖をブロックできていませんでした。そこで、受容体が伝達するシグナルを遮断したところ腫瘍の縮小が得られました。

## 本研究の概要

背景：KRAS遺伝子変異はがんの20%に存在する重要な遺伝子変異  
このうち、肺がんなどに多く認められるKRAS G12Cと呼ばれる変異に対して阻害薬が登場  
3割の患者さんでは、阻害薬の投与により腫瘍が小さくなった

課題  
治療の効果が期待できる人を選び出す  
治療が効かなくなった（耐性化）したあとの治療法

### 発見1：細胞の性質が治療の効果と関連



KRASタンパクが高く  
上皮系の性質を持つ細胞株  
効果あり



KRASタンパクが低く  
間葉系の性質を持つ細胞株  
効果なし

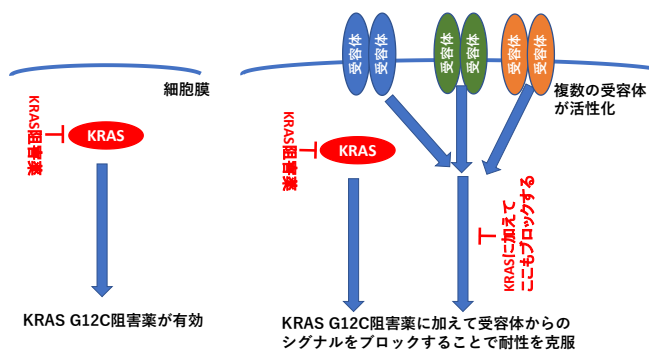
将来像

- KRASタンパクの発現を患者さんのがんを用いて評価し治療の効果が期待できる人を選び出す
- KRAS G12C阻害薬に耐性となった方に対して併用療法を用いた臨床試験の開始

### 発見2：治療に耐性となった患者さんに対する新たな治療法

薬剤に効果がある状態

薬剤耐性が誘導された状態



## 今後の展望

肺がんにおける KRAS タンパクの有無は、手術検体を用いて簡便に調べることが可能です。従って、今回細胞株やマウスモデルで得られた結果を実際に患者さんのがん組織を用いて検討することで、KRAS G12C 阻害薬を用いた治療を行うべき患者さんを治療前から見分けることができるようになる可能性があります。また、KRAS G12C 阻害薬の効果がなくなった患者さんに対し、別の薬剤との併用など新たな治療の選択肢を示すことができる可能性があります。

## 研究支援

AMED 次世代がん医療創生研究事業

日本学術振興会 科学研究費 国際共同研究基金

高松宮妃癌研究助成

武田科学振興財団

## 用語解説

### ※1 KRAS

KRAS タンパクは、正常細胞において細胞表面の受容体からもたらされる様々な細胞増殖のシグナルを核に伝達している。KRAS 遺伝子の変異により、常に活性化された KRAS タンパクが細胞内に産生され細胞増殖シグナルを伝達することで、がんの発生・進展に重要な役割を果たす。

### ※2 上皮間葉移行

多くのがんは上皮系細胞より発生するが、上皮細胞が間葉細胞の性質を得て、細胞の表現型が変化する現象。上皮間葉移行は、一般的には、周囲の組織との境を越えて広がったり（浸潤）、転移したりする時に起こるとされる。

## 掲載論文

### 【タイトル】

Epithelial to mesenchymal transition is a cause of both intrinsic and acquired resistance to KRAS G12C inhibitor in KRAS G12C mutant non-small cell lung cancer

### 【著者】

Yuta Adachi<sup>1</sup>, Kentaro Ito<sup>1</sup>, Yuko Hayashi<sup>1</sup>, Ryo Kimura<sup>1</sup>, Tuan Zea Tan<sup>2</sup>, Rui Yamaguchi<sup>3</sup>, Hiromichi Ebi<sup>1</sup>

1. Division of Molecular Therapeutics, Aichi Cancer Center Research Institute, Nagoya, Aichi 464-8681, Japan
2. Cancer Science Institute of Singapore, National University of Singapore, Singapore
3. Division of Cancer Systems Biology, Aichi Cancer Center Research Institute, Nagoya, Aichi 464-8681, Japan

### 【掲載誌】

Clinical Cancer Research

## 問合せ先

### <研究に関すること>

愛知県がんセンター がん標的治療トランスレーショナルリサーチ分野  
分野長

衣斐寛倫 (えびひろみち)

〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1

Tel : 052-762-6111 (内線 9703)

E-mail : hebi@aichi-cc.jp

### <広報に関すること>

愛知県がんセンター

運用部経営戦略課

細井・鈴木

Tel : 052-762-6111 (内線 2511)

Fax : 052-764-2963

E-mail : kosuzuki@aichi-cc.jp