



## KRAS-G12C 遺伝子異常肺がんの 新たな「初期治療抵抗性」メカニズムが明らかに

～AXL 阻害薬と KRAS-G12C 阻害薬の併用が初期治療抵抗性を克服する～

○KRAS-G12C 遺伝子異常肺がんに対し、KRAS-G12C 阻害薬を投与すると、がん細胞の一部が抵抗して生存する「初期治療抵抗性」が問題となっています。

○本研究では、AXL タンパクが高発現した KRAS-G12C 遺伝子異常肺がんに、初期治療として KRAS-G12C 阻害薬のみを投与すると、「初期治療抵抗性」により、AXL シグナルが活性化され、治療抵抗性細胞として生存することを初めて明らかにしました。

さらに、初期治療から KRAS-G12C 阻害薬に加え、AXL 阻害薬を併用すると「初期治療抵抗性」を克服し、再発までの期間を大幅に延長することができることを初めて示しました。

○本研究成果は、がんの中で最も頻繁に認められている遺伝子異常の一つである KRAS-G12C 遺伝子異常のある肺がんの治療成績を向上させ、「肺がんの個別化医療」の推進に大きく貢献することが期待されます。

京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 准教授 山田忠明、同 教授 高山浩一らの研究グループは、KRAS-G12C 遺伝子異常のある肺がん細胞において KRAS-G12C 阻害薬が投与された腫瘍細胞の一部が抵抗して生存する、新たなメカニズムを解明しました。本件に関する論文が、科学雑誌『Cancer Letters』に2024年2月9日付け（日本時間）で掲載されましたのでお知らせします。

本研究は、KRAS-G12C 阻害薬が投与され、AXL タンパクが高発現した KRAS-G12C 遺伝子異常の肺がん細胞が AXL シグナルを活性化することにより、治療抵抗性細胞として生存することを初めて報告しました。

本研究成果をもとに、KRAS-G12C 遺伝子異常のある肺がんの個別化医療が推進され、治療成績の向上に貢献することが期待されます。

### 【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 Cancer Letters 発表媒体 ■ オンライン速報版 オンライン閲覧可 <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383524000855">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383524000855</a> 掲載日 2024年2月9日（日本時間）
-------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

論文情報	<p>論文タイトル (英・日)  AXL signal mediates adaptive resistance to KRAS G12C inhibitors in KRAS G12C-mutant tumor cells (AXL シグナルは、KRAS-G12C 変異非小細胞肺癌における KRAS-G12C 阻害薬に対する治療抵抗性を媒介する)</p> <p>代表著者  京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 山田 忠明</p> <p>共同著者  京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 森本 健司  京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 平井 聡一  京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 片山 勇輝  京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 福井 紗理奈  京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 澤田 凌  京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 立花 佑介  京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 松井 遥平  京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 中邨 亮太  京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 石田 真樹  京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 河内 勇人  大阪国際がんセンター 呼吸器内科 國政 啓  旭川医科大学病院 呼吸器内科 佐々木 高明  聖マリアンナ医科大学病院 呼吸器内科 西田 誠  聖マリアンナ医科大学病院 呼吸器内科 古屋 直樹  新潟大学医歯学総合病院 呼吸器内科 渡部 聡  京都第一赤十字病院 呼吸器内科 塩津 伸介  市立福知山市民病院 呼吸器内科 西岡 直哉  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  徳島大学病院 病理部 上原 久典  金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科 矢野 聖二  東京大学 高齢社会総合研究機構 孫 輔卿  京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 徳田 深作  京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 高山 浩一</p>
研究情報	<p>研究課題名 AXL 制御による KRAS-G12C 変異非小細胞肺癌の治療抵抗性克服と新規治療法開発</p> <p>代表研究者  京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 山田 忠明</p> <p>共同研究者  京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 森本 健司  京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 高山 浩一</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、高松宮妃癌研究基金助成金</p>

## 【論文概要】

### 1 研究分野の背景や問題点

がんの中で最も頻繁に認められる遺伝子異常のひとつである KRAS 遺伝子異常は、我が国における肺がんのうち、15%程度を占めます。この KRAS 遺伝子異常を持つ肺がん患者さんのうち、40%程度には KRAS-G12C 遺伝子異常があります。KRAS 遺伝子異常は細胞の異常な増殖を引き起こし、がんを発生させます。これまで KRAS 遺伝子異常を標的とする有効な治療法はありませんでしたが、近年、KRAS-G12C 阻害薬(ソトラシブ)が登場し、我が国でも使用できるようになりました。しかし、KRAS-G12C 阻害薬は約 75%の患者さんにおいて、1年以内に効果が弱まり耐性化します。

これまで、KRAS 阻害薬の耐性化に関わる原因を見つけ出し、耐性化を克服しようとする様々な研究が行われてきました。しかし、薬に耐性化した時点では、耐性の原因が複数存在するため、耐性化の克服は極めて困難であることがわかっています。このような現状を打破するため、今回、私たちは、KRAS 阻害薬の治療開始後に生存する細胞の「初期治療抵抗性」を明らかにすることを目的に研究を行いました(図1)。

図1: がん細胞の一部がKRAS阻害薬による治療で生き残り、がんが再発する。



### 2 研究内容・成果の要点

KRAS-G12C 遺伝子異常肺がん細胞に KRAS-G12C 阻害薬を投与したにも関わらず、一部のがん細胞は「初期治療抵抗性」によって生存します。今回の研究では、初期治療抵抗性のメカニズムに AXL シグナルの活性化が関与することを明らかにしました。加えて、KRAS-G12C 阻害薬が投与されたがん細胞は、転写因子である YAP が核内に移行し、AXL シグナルの活性化誘導因子である Gas6 の産生を増加させ、AXL シグナルを活性化させることを明らかにしました。(図2)。

KRAS-G12C 阻害薬による KRAS-G12C 遺伝子異常肺がんの初期治療抵抗性を克服するため、初期から AXL 阻害薬を併用する実験を行ったところ、KRAS-G12C 阻害薬単独の治療に比べ、がん細胞の増殖や生存をより強く抑えることがわかりました。さらに、KRAS-G12C 遺伝子異常肺がん細胞の中でも、AXL タンパクの発現が高い場合に限り、併用治療による効果を認めることがわかりました。また、実験動物モデルを用いた場合も同様に、併用治療はがんの増殖を強く抑制しました(図3)。

さらに本研究では、KRAS-G12C 遺伝子異常のある肺がん患者さんの腫瘍組織や臨床データの解析を行い、AXL タンパクが高発現した患者さんでは KRAS-G12C 阻害薬(ソトラシブ)によるがんの縮小効果が低いことも明らかにしました(図4)。

以上の研究結果から、AXL タンパクが高発現した KRAS-G12C 遺伝子異常肺がんに初期治療として KRAS-G12C 阻害薬のみを投与すると、初期治療抵抗性により、AXL シグナルが活性化され、治療抵抗性細胞として生存することを明らかにしました。初期治療抵抗性の対策として、治療初期から KRAS-G12C 阻害薬に AXL 阻害薬を併用することが有用であることを明らかにしました。

図2: KRASが阻害されると、YAPが核内移行して作用し、AXLシグナルの活性化を誘導することで、がん細胞が生き残る。

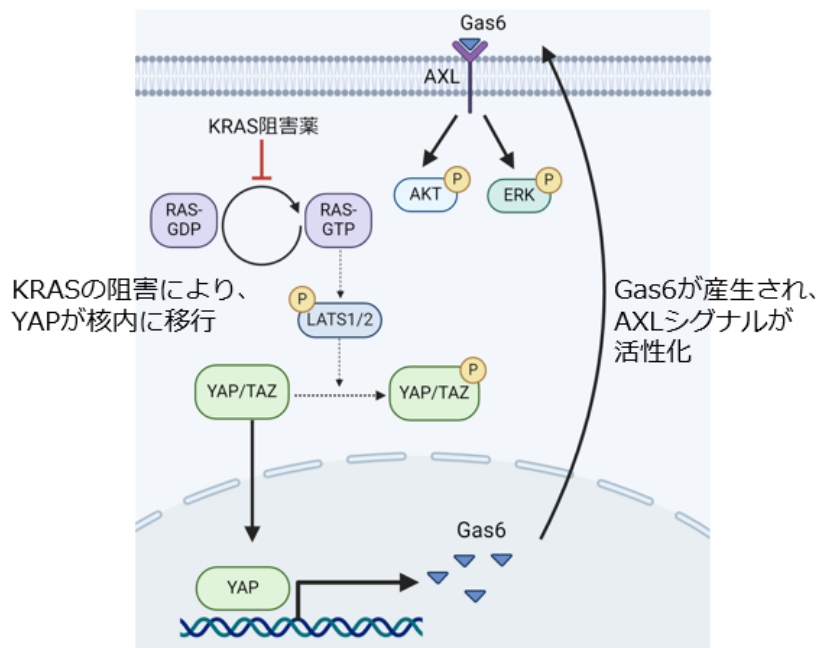


図3: KRAS阻害薬単独では、治療抵抗性によりがん細胞は生存するが、AXL阻害薬の併用によって、がん細胞の増殖を強く抑える。

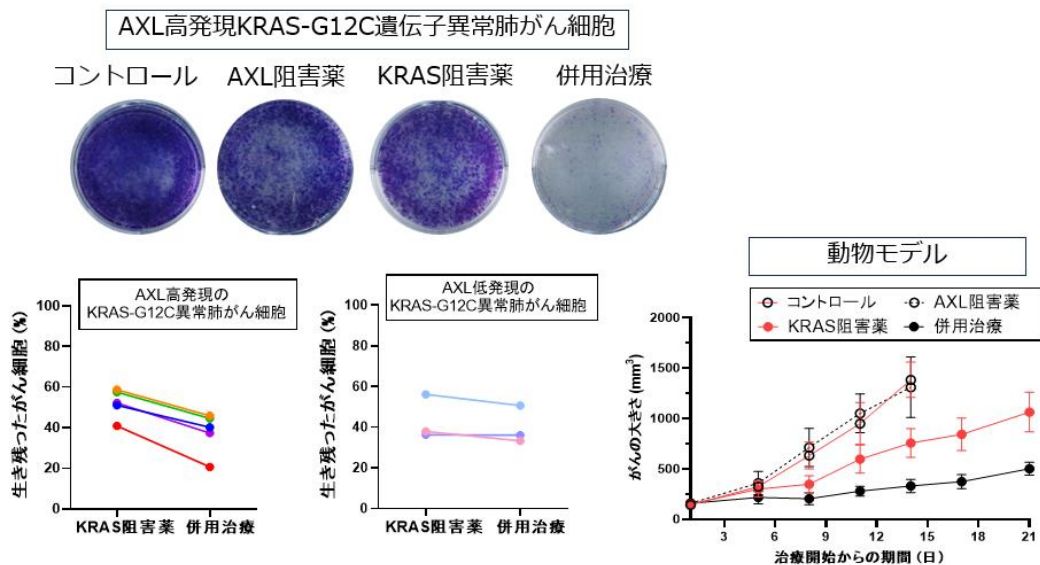
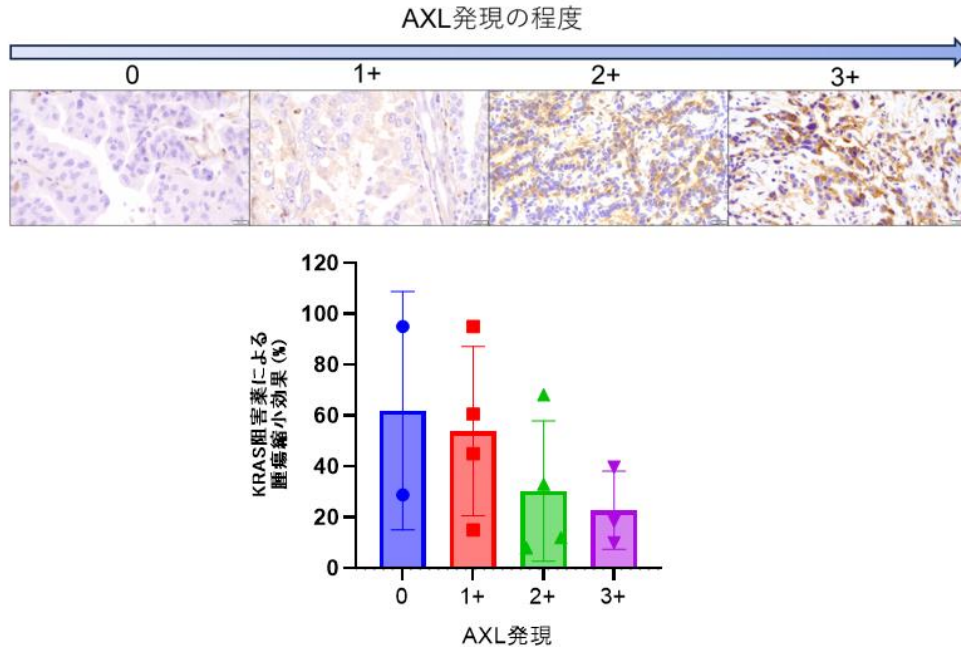


図4：AXLが高発現しているKRAS-G12C遺伝子異常肺がんでは、KRAS阻害薬による腫瘍縮小効果が低い。



### 3 今後の展開と社会へのアピールポイント

本研究の成果は、難治性腫瘍の代表である肺がんのうち、KRAS-G12C 遺伝子異常のある肺がん患者さんの中で、AXL タンパクの発現の強さによって KRAS-G12C 阻害薬が効きづらい集団を選別することができる可能性を明らかにしました。さらに、AXL タンパクが高発現した KRAS-G12C 遺伝子異常肺がんでは、初期治療から AXL 阻害薬と KRAS-G12C 阻害薬を併用することで、がんの「初期治療抵抗性」を克服し、再発までの期間を大幅に延長することができる有効な治療法であることを示しました。この治療法が患者さんの治療へと発展すれば、KRAS-G12C 遺伝子異常のある肺がん患者さんの治療成績を向上させると同時に、「肺がんの個別化医療」の推進に大きく貢献することが期待できます。

#### <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 准教授 山田忠明  
電話：075-251-5513  
E-mail：tayamada@koto.kpu-m.ac.jp

#### <広報に関すること>

事務局企画広報課 堤  
電話：075-251-5804  
E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp