



KRAS 遺伝子変異陽性肺がんに対する新規併用治療法の確立へ

～RAF/MEK 阻害薬と FAK 阻害薬の併用療法の有効性に関するバイオマーカーの同定～

本研究成果のポイント

- 本研究では、KRAS 遺伝子変異陽性肺がん細胞において、RAF/MEK 阻害薬アブトメチニブを投与した際に、以下の点について**初めて解明**しました。
 - ・ **FAK シグナルが活性化することでがん細胞が生存する**
 - ・ 上記の際に **FAK 阻害薬デファクチニブ**を併用することで **KRAS 遺伝子変異陽性肺がんを克服することができる**
- **上皮間葉転換の状態がこの併用療法の有効性に関して重要なバイオマーカーであることを初めて見出しました。**
- 本研究成果は、KRAS 遺伝子変異陽性肺がん患者に対して、RAF/MEK 阻害薬アブトメチニブと FAK 阻害薬デファクチニブの併用療法が有効な患者の選択に役立ち、その結果、**KRAS 遺伝子変異陽性肺がん患者全体により良い治療の提供への貢献が期待**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 研修員 吉村彰紘、同大学大学院医学研究科 創薬医学 准教授 堀中真野、同 特任教授 酒井敏行ら研究グループは、KRAS 遺伝子変異陽性肺がん細胞において、上皮間葉転換の状態が RAF/MEK 阻害薬アブトメチニブと FAK 阻害薬デファクチニブの併用療法の有効性に関する重要なバイオマーカーであることを解明し、本件に関する論文が、科学雑誌『British Journal of Cancer』に 2024 年 5 月 31 日付けで掲載されましたのでお知らせします。

本研究は、上皮系の KRAS 遺伝子変異陽性肺がん細胞において、RAF/MEK 阻害薬アブトメチニブを投与した際に FAK シグナルが活性化することで、がん細胞が生存することを見出し、その際に FAK 阻害薬デファクチニブを併用することで、KRAS 遺伝子変異陽性肺がん細胞を克服することができることを初めて解明しました。

本研究成果をもとに、今後は KRAS 遺伝子変異陽性肺がん患者に対してより効果的な治療の提供への貢献が期待されます。

【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 British Journal of Cancer
	発表媒体 ☒ オンライン速報版 ☐ ペーパー発行 ☐ その他
	雑誌の発行元国 英国

	オンライン閲覧 可 (URL) https://www.nature.com/articles/s41416-024-02727-2 掲載日 2024 年 5 月 31 日 (日本時間)
論文情報	論文タイトル (英・日) 英語: Epithelial-mesenchymal transition status is a remarkable biomarker for the combination treatment with avutometinib and defactinib in KRAS-mutated non-small cell lung cancer (日本語: KRAS 遺伝子変異陽性肺癌において上皮間葉転換の状態はアブトメチニブとデファクチニブ併用療法の有効性に関する重要なバイオマーカーである) 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 吉村彰紘 京都府立医科大学大学院医学研究科 創薬医学 堀中真野 共同著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 分子病態病理学 矢追 毅 京都府立医科大学大学院医学研究科 創薬医学 小野寿子 京都府立医科大学大学院医学研究科 分子病態病理学 伊東恭子 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 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 京都府立医科大学大学院医学研究科 創薬医学 酒井敏行
研究情報	研究課題名 KRAS 遺伝子変異陽性肺癌に対する新規治療法の確立 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 吉村彰紘 京都府立医科大学大学院医学研究科 創薬医学 堀中真野 共同研究者 京都府立医科大学大学院医学研究科 創薬医学 酒井敏行 資金的関与 (獲得資金等) ENT M Dr. 浅野登&暉子基金

【論文概要】

1 研究分野の背景や問題点

KRAS 遺伝子変異は、欧米と比較すると割合は少ないものの、本邦を含むアジアにおいても非小細胞肺癌のおよそ 15%と、2 番目に多く認められるがん遺伝子変異です。正常な細胞は適切な段階で分裂を止め、それ以上は増殖しなくなりますが、がん遺伝子に変異をきたすと、際限なく増殖するようになってしまいます。KRAS 遺伝子はヒトのがんで最初にクローニングされたがん遺伝子ですが、長年、KRAS 阻害薬の創薬は困難とされています。近年、創薬された KRAS 阻害薬でも、およそ 1 年以内でおよそ 75%の KRAS 遺伝子変異陽性肺癌患者に病勢の進行が認められ、現状として、まだ十分に有効な治療法は確立していません。

われわれの研究チームでは、RB 再活性化スクリーニングという方法で、これまでにファーストインクラスの MEK 阻害剤トラメチニブをはじめ、RAF/MEK 阻害剤アブトメチニブなどを見出してきました。RAF/MEK 阻害薬は MEK 阻害薬と比較し、より強固に MAPK 経路のシグナルを抑制できるため、KRAS 遺伝子変異に対してさらなる治療効果が期待され、他の薬剤と組み合わせた併用療法による新規治療法の確立が求められています。

そこで、RAF/MEK 阻害薬と組み合わせることで併用効果が得られる薬剤の同定ならびに併用療法の有効性に関するバイオマーカーの探索を目的に研究を行いました。

2 研究内容・成果の要点

KRAS 遺伝子変異陽性肺癌細胞に対して、RAF/MEK 阻害薬を投与した際に活性化されるシグナルに着目し、FAK シグナルが活性化されることを明らかにしました。また、MAPK 経路のシグナルが抑制されることで、cMYC が減少し、IGF-1R を活性化させる IGF-1 の産生を増加した結果、FAK シグナルが活性化されることを明らかにしました（図 1）。

KRAS 遺伝子変異陽性肺癌細胞に対して、RAF/MEK 阻害薬を投与した際に活性化される FAK シグナルを抑制するために、RAF/MEK 阻害薬に FAK 阻害薬を併用することで、RAF/MEK 阻害薬単剤療法と比較し、細胞増殖抑制効果の上乗せ効果を認めました。同様に、マウスモデルを用いた検討でも、治療中は RAF/MEK 阻害薬単剤療法でも抗腫瘍効果がみられましたが、治療中断後も併用療法では腫瘍の再増大を認めず、強い抗腫瘍効果が認められました（図 2）。

9 種類の KRAS 遺伝子変異陽性肺癌細胞に対して、RAF/MEK 阻害薬と FAK 阻害薬の併用療法の有効性を評価したところ、3 種類の細胞株のみに併用効果があることが判明しました。がんゲノムデータベースから抽出した KRAS 遺伝子変異陽性肺癌細胞のゲノム情報との検討にて、RAF/MEK 阻害薬と FAK 阻害薬との併用効果に関して、上皮間葉転換の状態と強い相関があることを明らかにしました（図 3）。

以上の研究結果から、KRAS 遺伝子変異陽性肺癌に対して、RAF/MEK 阻害薬と FAK 阻害薬の併用療法は有望な新規併用治療法であることを明らかにしました。また、この併用療法の有効性に関して、上皮間葉転換の状態が重要であることを明らかにしました。

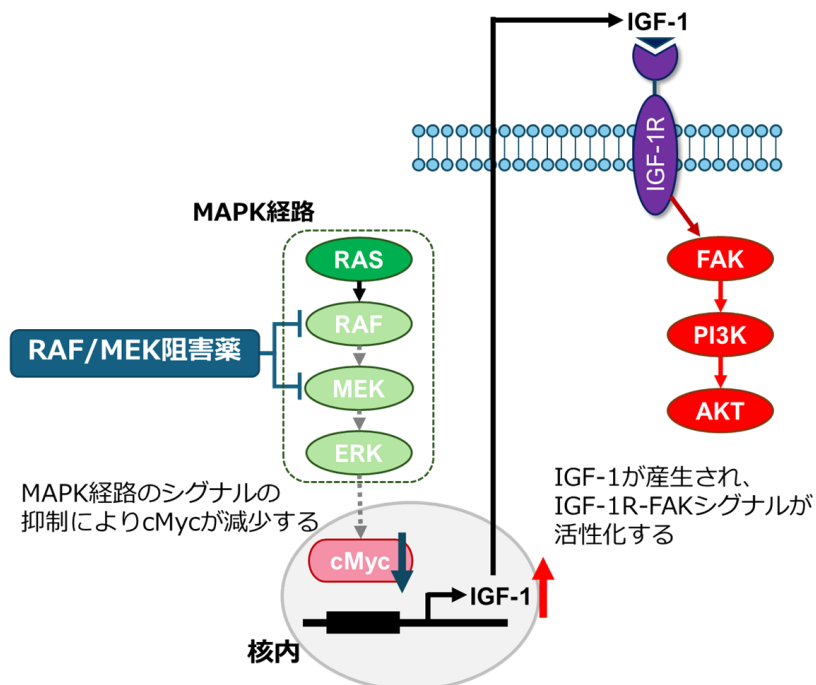


図 1：MAPK経路のシグナルが抑制されと、cMYCが減少し、IGF-1Rシグナルが活性化されることでFAKシグナルも活性化され、がん細胞が生存する。

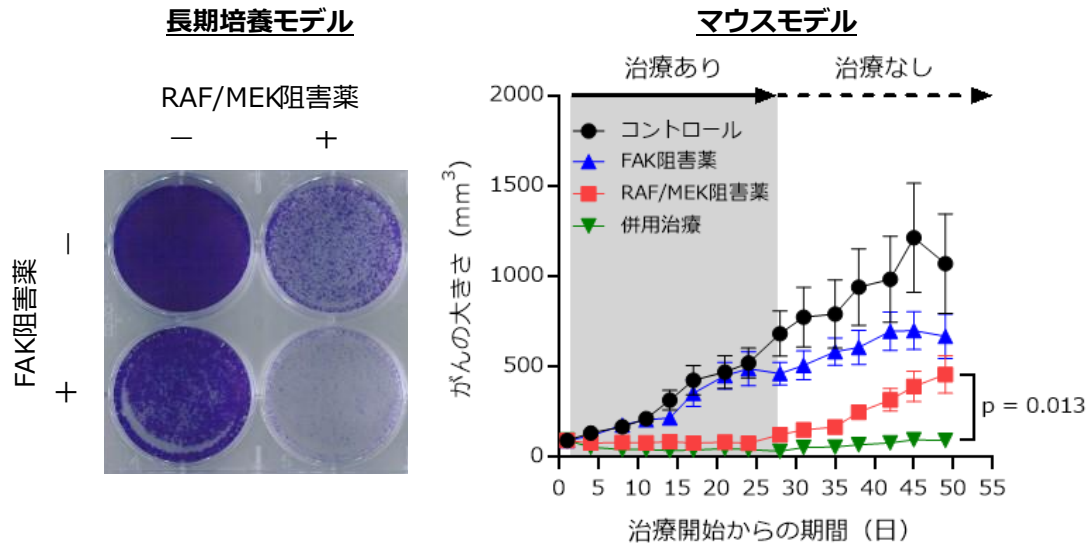


図 2 : KRAS遺伝子変異陽性肺がん細胞に対してRAF/MEK阻害薬にFAK阻害薬を併用することで上乗せ効果がみられる。

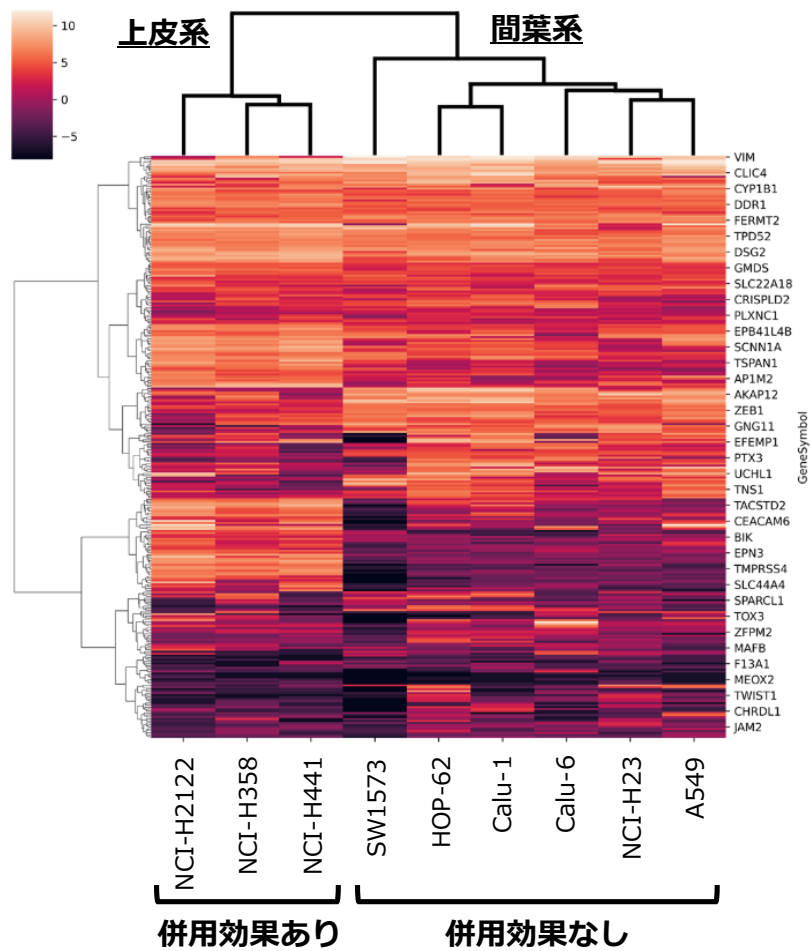


図 3 : KRAS遺伝子変異陽性肺がん細胞における上皮間葉転換に関する分子の発現量でのクラスター解析結果。上皮系と間葉系の2群に組み分けされるが、上皮系の肺がん細胞で併用効果がみられる。

3 今後の展開と社会へのアピールポイント

本研究成果は、KRAS 遺伝子変異陽性肺癌において、上皮間葉転換の状態が、RAF/MEK 阻害薬と FAK 阻害薬の併用療法の有効性におけるバイオマーカーとして重要であることを明らかにしました。

現在、RAF/MEK 阻害薬と FAK 阻害薬の併用療法は、臨床応用に向けて、KRAS 遺伝子変異陽性肺癌をはじめ、様々な癌腫を対象に臨床試験が行われております。しかし、KRAS 遺伝子変異陽性肺癌患者に対しては、当初に期待されたほどの治療成績は得られておらず、有効性に関するバイオマーカーの同定が求められております。今後の検証によって、KRAS 遺伝子変異陽性肺癌患者に対しても、上皮間葉転換の状態が RAF/MEK 阻害薬と FAK 阻害薬の併用療法の有効性に関するバイオマーカーであることが示されれば、KRAS 遺伝子変異陽性肺癌患者に対して、RAF/MEK 阻害薬と FAK 阻害薬の併用療法が有効な患者の選択に役立ち、その結果として、KRAS 遺伝子変異陽性肺癌患者全体により良い治療の提供への貢献が大きく期待されます。

<研究に関すること>	<広報に関すること>
創薬医学 准教授 堀中真野	事務局企画広報課 担当：堤
電 話：075-251-5936	電 話：075-251-5804
E-mail：m-hori@koto.kpu-m.ac.jp	E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp