



分子標的治療薬に耐性化する新規原因と克服方法を同定

ハイライト

- 分子標的薬が投与されると、がん細胞が膜にあるタンパク質の位置関係を変化させ、薬剤耐性を誘導する
 - 膜タンパクの位置関係が変化した結果、細胞内の生存シグナルが活性化され、MRAS タンパクが細胞内に出現
 - MRAS が分子標的治療薬 (KRAS 阻害薬) の耐性化を引き起こすため、MRAS と KRAS の両者の阻害により治療効果が向上する
-

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分野長の研究グループは、がんの薬物療法に使用される分子標的薬の新たな耐性メカニズムを発見し、その克服法を示しました。

遺伝子には、正常な細胞が機能するためのプログラムがはいっており、遺伝子に異常が生じるとがんの発生につながります。分子標的薬は、遺伝子の異常により生じ、がん細胞の生存・増殖に重要な役割を果たす異常なタンパク質をピンポイントで抑える薬剤です。現在、多数の分子標的薬が患者さんの治療に用いられていますが、分子標的薬は長期間使用すると薬剤が効かなくなる＝耐性化することが知られており、その原因の解明と克服が求められています。

分子標的薬耐性は、これまで、標的の遺伝子に新たな遺伝子異常が加わることで起きると主に考えられてきましたが、近年、遺伝子の異常によらない耐性化のメカニズムが注目されています。

衣斐分野長のグループでは、2020年に、上皮間葉移行と呼ばれる細胞の性質の変化が分子標的耐性を誘導することを明らかにしました。この上皮間葉移行は薬剤に長期間（数か月以上）さらされると起きると考えられてきましたが、今回、薬剤投与後のがん細胞の状態を詳細に観察したところ、上皮間葉移行が薬剤投与後24時間以内に起きることがわかりました。そして、細胞膜に存在する複数のタンパクの位置関係の変化が、がん細胞の生存を維持する細胞内シグナルを活性化することを発見しました。

さらに、がんに発生する遺伝子異常のうち、最も頻繁に見られるKRAS遺伝子の異常に対し、阻害薬投与後の状態を観察した結果、上皮間葉移行による生存シグナル活性化により、MRASと呼ばれる新たなタンパク質が、がん細胞内に出現することを明らかにしました。MRASの出現により、KRASを抑制してもがん細胞内の機能は維持されており、両者を抑えるとKRAS遺伝子異常を持つ腫瘍に対する治療効果が著しく向上することがマウスモデルで判明しました。

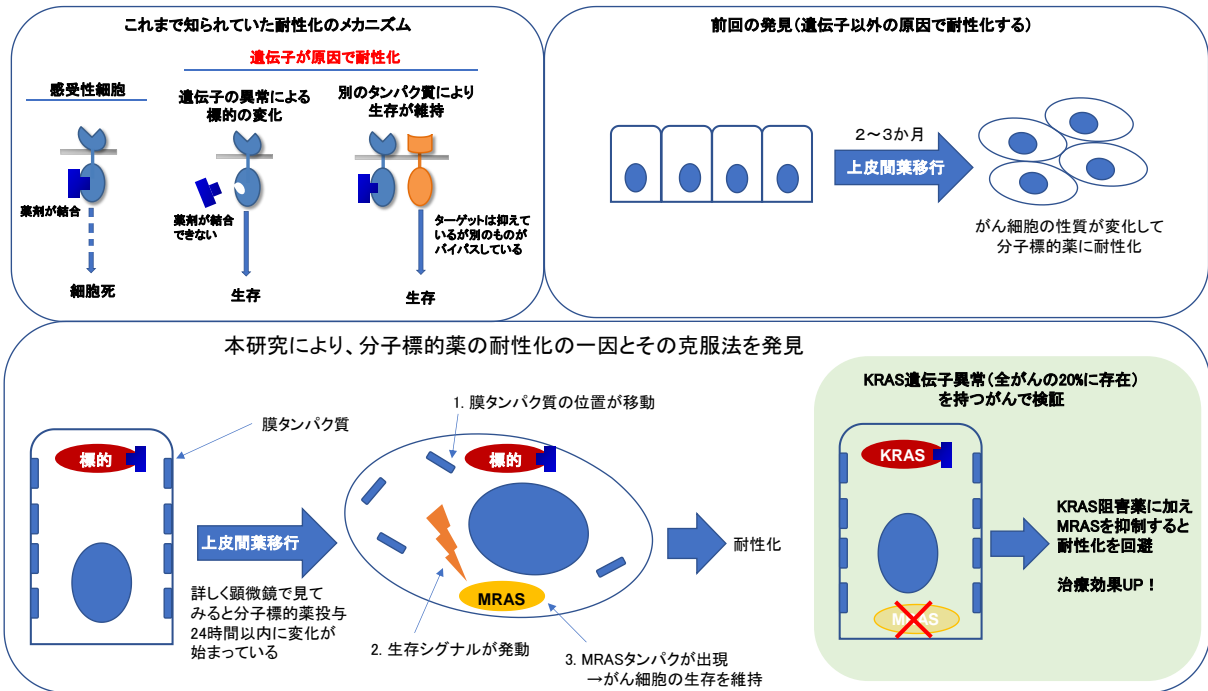
今回の発見は、分子標的薬の投与によって、細胞膜に存在するタンパク質の配置が変化することが薬剤に耐性化する原因のひとつであることを示しており、これまで全く考えられていなかった新しい薬剤耐性のメカニズムです。

また、今回、MRASタンパク質がKRAS阻害薬の耐性に関わることを示しましたが、MRASタンパク質については、創薬のターゲットとなる可能性が、昨年複数の製薬企業や研究グループから

Nature誌に報告されています。今回の発見は、MRASをターゲットとした薬剤開発の有用性をさらに裏付けるとともに、MRASをターゲットとした薬剤がKRAS阻害薬の効果を改善する可能性を示しています。

本研究の詳細は、2023年6月6日付けで、Nature Cancer 誌に、オンライン速報版が掲載されています。

本研究の概要



研究の背景

がんの細胞の生存や増殖に関わる異常を標的とする分子標的薬は約 20 年前に登場し、現在では様々ながんに対し使用されています。分子標的薬は、がん患者さんの生存期間を延長させることが示されていますが、長期間（薬剤にもよりますが数か月から数年）使用すると、がん細胞が薬剤に耐性化するため、完治には至っておりません。そのため、より長期間薬剤が効果を発揮できるよう、耐性化の原因解明と克服が求められています。これまで、耐性化のメカニズムとしては、遺伝子の変化によるものが知られていますが、近年、遺伝子の変化以外の原因についても注目されており、衣斐分野長のグループは、これまでに、分子標的薬耐性の原因として、上皮間葉移行と呼ばれる細胞の性質の変化を示してきました。

また、がんの遺伝子異常のうち、全体の 20%程度と高い頻度で存在する KRAS 遺伝子変異は 40 年前に発見されたものの、その形状や機能から阻害薬開発が困難とされてきました。2010 年代に入り、KRAS の 12 番目のグリシンというアミノ酸がステインに変化した異常(KRAS G12C 変異) タンパク質を阻害する薬剤が初めて開発され、日本でも 2022 年に肺がんに対し保険適用されました。KRAS 遺伝子の異常を示す患者さんは非常に多く、薬剤開発の分野では、現在最も注目されている標的のひとつです。しかしながら、保険適用された阻害薬に対し効果を示す患者さんは全体の 30%程度であり、効果が不十分な原因の解明と新たな治療開発が求められています。

研究内容と成果

まず、KRAS 遺伝子異常を示す肺がんに着目し、KRAS G12C 異常のある肺がん細胞株に KRAS 阻害薬を添加し、代表的な上皮系マーカーである E-カドヘリンの局在を観察しました。その結果、E-カドヘリンの局在が薬剤添加後 48 時間以内に観察され、上皮間葉移行が薬剤添加後早期に誘導されることが判明しました (図 1)。

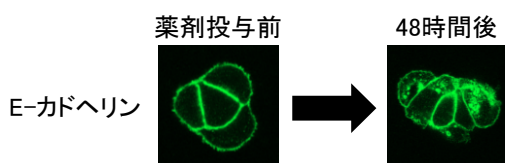


図1. KRAS阻害薬により膜表面に存在した E-カドヘリンが細胞質に移動する

細胞膜には多数のタンパクが存在し、上皮間葉移行においても役割を果たしますが、Scribble タンパク質に着目したところ、Scribble の変化は 24 時間以内に始まっていました (図 2)。

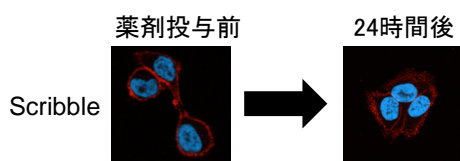


図2. KRAS阻害薬により膜表面に存在した Scribbleが細胞質に移動する

Scribble が膜から細胞質に移動する意義について、RNA シークエンス法により影響を受けるシグナルを調べたところ、YAP シグナルを同定しました。YAP は細胞質から核に移動することでそ

の機能を果たしますが、KRAS 阻害薬投与後 24 時間で YAP が核に移動することが判明しました。

(図 3)

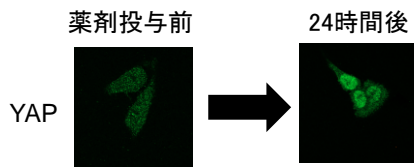
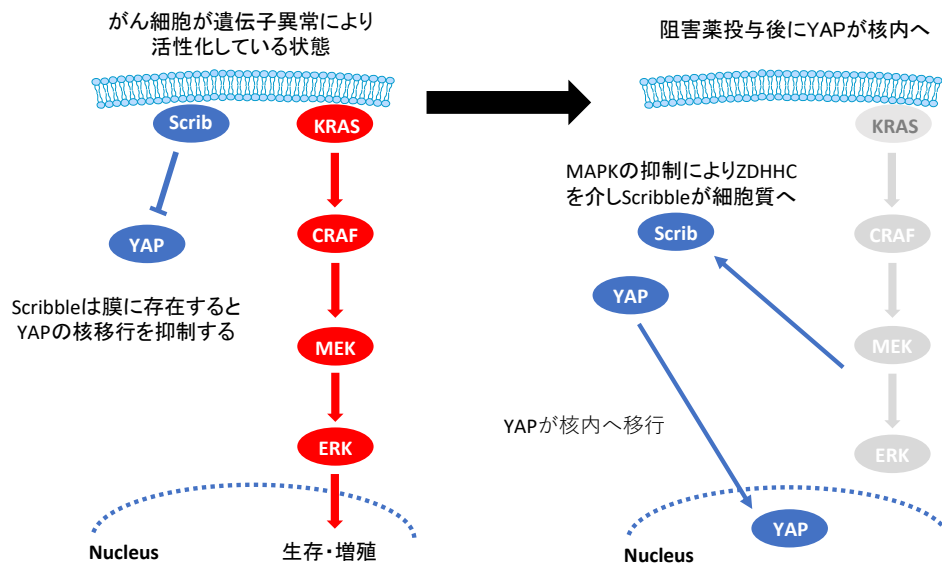


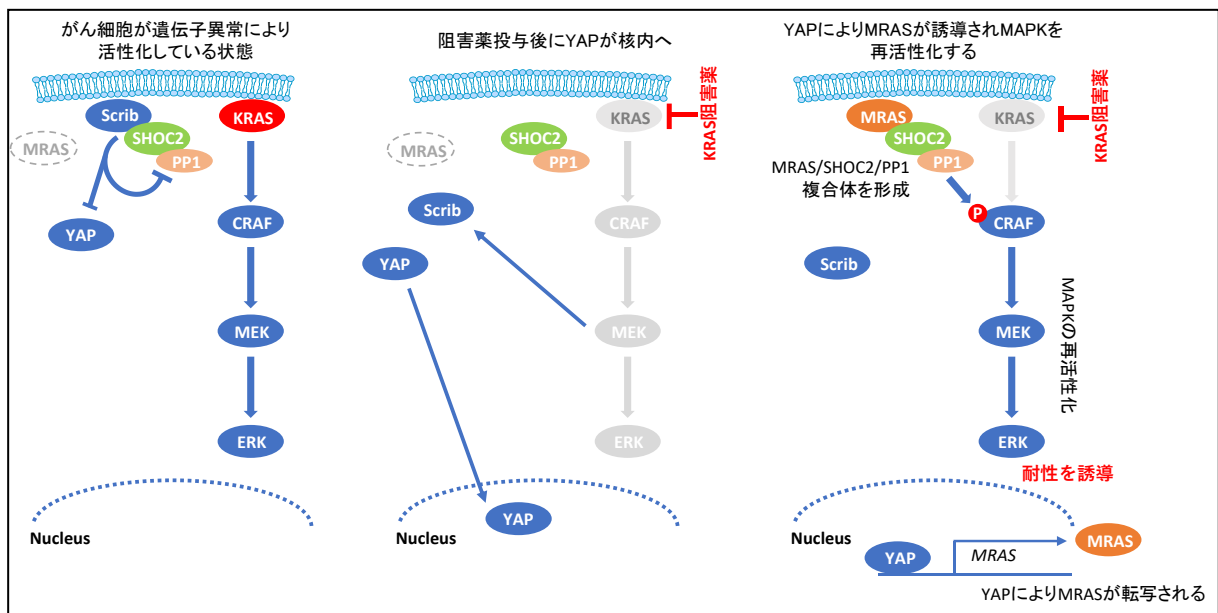
図3. KRAS阻害薬により細胞質に存在した YAPが核内に移動する

また、KRAS 阻害薬以外の分子標的薬（肺腺がんの 40-50%に存在する EGFR 変異肺がんに対する EGFR 阻害薬、5%程度に存在する ALK 融合遺伝子肺がんに対する ALK 阻害薬）においても、阻害薬の投与により Scribble の細胞質への移行と YAP の活性化を認めました。以上より、阻害薬投与後に E-カドヘリン、Scribble が細胞質へ移動し YAP が核内に移動することは、KRAS 阻害薬だけでなく、様々な分子標的薬の投与後に起きることが考えられました。その原因を検討した結果、各分子標的薬の投与により抑制される MAPK シグナルが関係することが判明しました。MAPK シグナルは細胞の生存・増殖に関わる重要なシグナルですが、ZDHHC タンパクを介し Scribble の膜と細胞質の移動を制御しており、MAPK シグナルが抑制されると Scribble の細胞質への移動を促すことを示しました。

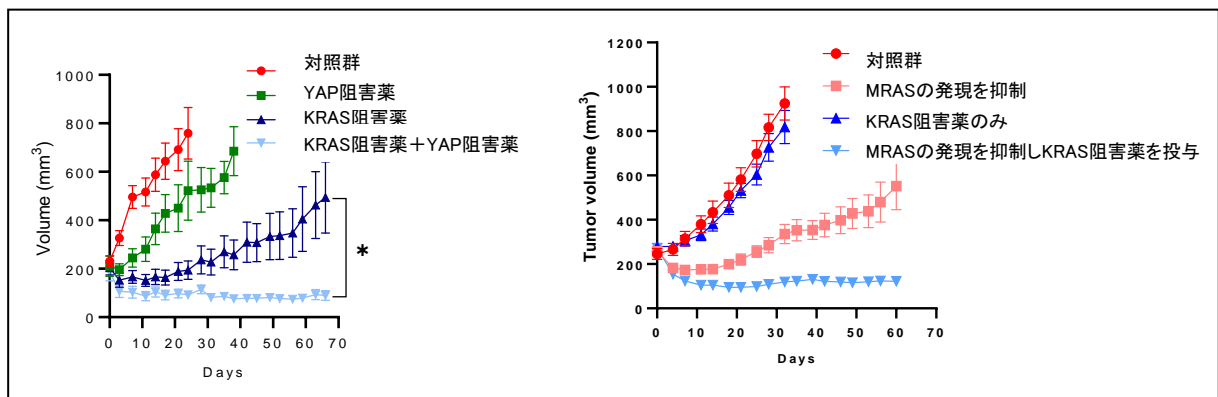


YAP は、転写共役因子として知られており、多数の遺伝子の発現調節を行います。KRAS 阻害薬投与後に転写が誘導される遺伝子を探索した結果、MRAS が YAP により調節されることを発見しました。MRAS は、RAS スーパーファミリー遺伝子のひとつで、KRAS と同様に MAPK シグナルも含む多数の下流シグナルの活性化に関わることが知られています。詳細な機能解析の結果、がん細胞が遺伝子異常により活性化している状態では、Scribble が SHOC2, PP1 タンパクを抑制しているのに対し、阻害薬が投与されると、Scribble による SHOC2, PP1 タンパクの抑制が無くなる一方で、新たに出現した MRAS と SHOC2, PP1 タンパクが 3 量体を形成し、MAPK シグナルを活性化することが明らかになりました。MAPK シグナルは、がんの生存・増殖に重要な

役割を果たしており、分子標的薬の投与により抑制されます。しかし、MRAS を介し再活性化するため、分子標的薬に耐性を来すことが判明しました。



YAP の阻害薬と KRAS 阻害薬の併用療法、および MRAS タンパクの発現を実験的に抑制したうえで KRAS 阻害薬を投与すると、マウスモデルにおいて KRAS 阻害薬の効果が著明に向上しました。



今後の展望

本研究により、分子標的薬の耐性に膜タンパクの配置（局在と言います）が関与することが初めて明らかになったことから、分子標的耐性における Scribble 以外の膜タンパクの役割についても解明が進むことが期待されます。MRAS タンパクについては、創薬のターゲットであることが昨年複数の製薬企業や研究グループから示されており、本研究の成果をもとに薬剤開発がさらに加速され、将来的には分子標的薬と併用することで阻害薬耐性を克服できる可能性があります。また、YAP については、既に阻害薬が複数臨床試験中であり、KRAS 阻害薬と併用した臨床試験の開始や、併用による治療効果の改善が期待できます。

研究支援

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 次世代がん医療創生研究事業
日本学術振興会 基盤研究費
高松宮妃癌研究基金研究助成金
武田科学振興財団 医学系研究助成
愛知県がんセンター重点プロジェクト

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** 遺伝子の異常により、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】

Scribble mis-localization induces adaptive resistance to KRAS G12C inhibitors through feedback activation of MAPK signaling mediated by YAP-induced MRAS

【著者】(全員を記載)

Yuta Adachi, Ryo Kimura, Kentaro Hirade, Shogo Yanase, Yuki Nishioka, Natsumi Kasuga, Rui Yamaguchi, Hiromichi Ebi

【掲載誌】(省略不可)

Nature Cancer

問合せ先

<研究に関すること>

愛知県がんセンター

(職名) がん標的治療トランスレーショナルリサーチ分野長

(氏名) 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 7060)

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

村上 海太郎 (むらかみ かいたろう)

Tel : 052-762-6111 (内線 2521)

Fax : 052-764-2963

E-mail : k.murakami@aichi-cc.jp