



愛知県がんセンター

Aichi Cancer Center

特定機能病院／都道府県がん診療連携拠点病院／がんゲノム医療拠点病院

## “免疫よけの合図”を同時に断ち切る三段攻撃で、 マウス腫瘍が完全消失― 新たな治療戦略に道

### ハイライト

KRAS 遺伝子に異常を持つがんは、治療薬の効果が限られています。本研究では、がん細胞が出す「食べないで信号（CD47）」を封じ、免疫の二段構えを整える三剤併用療法を開発。マウスでは腫瘍が消え、長期にわたり再発を防ぐことに成功しました。

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。

私たちの細胞には、正常に働くための「設計図（遺伝子）」が組み込まれています。この設計図に異常が起きると、がんの原因になることがあります。分子標的薬は、そのような異常な遺伝子によって過剰に働くたんぱく質を狙い、働きを抑える薬です。現在、さまざまな分子標的薬が治療に使われています。

その中でもKRASという遺伝子の異常は、がん全体の約20%で見つかる重要な異常ですが、長年薬で狙うことが難しい標的でした。近年、新しい創薬技術によって阻害薬が承認されましたが、すべての患者さんに効果があるわけではなく、その理由を解明し新たな治療法を開発することが求められています。

衣斐分野長の研究グループは、KRAS阻害薬を投与したあとのがん細胞を詳しく観察しました。その結果、生き残ったがん細胞は、免疫細胞の一種で“掃除役”を担う マクロファージ に食べられないよう、CD47 という「食べないで」という合図になる分子を細胞表面に増やすことを発見しました。

さらに、CD47を抗体でブロックすると、がん細胞はマクロファージに食べられるようになります。しかしその一方で、食べたマクロファージがPD-L1という分子を出し、別の免疫細胞T細胞の働きを抑えてしまうことも分かりました。免疫チェックポイント阻害薬は、このT細胞のブレーキを外す薬です。

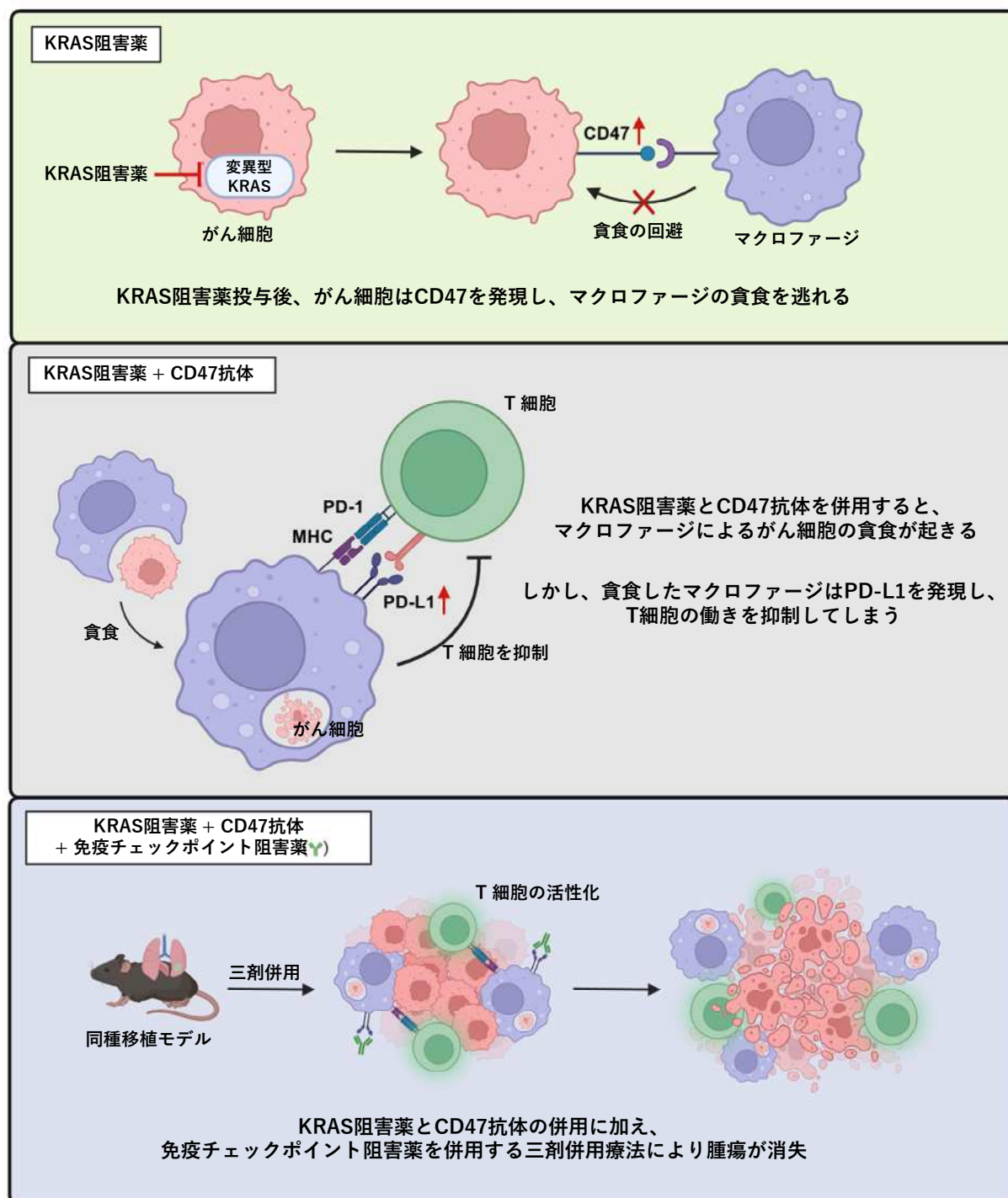
そこで研究グループは、

- ・KRAS阻害薬
- ・CD47抗体
- ・免疫チェックポイント阻害薬

の3つを組み合わせる治療を、KRAS異常をもつマウスで試しました。その結果、腫瘍が消え、効果が1年以上続きました。

現在、KRAS阻害薬と免疫チェックポイント阻害薬の併用は複数の臨床試験で検証進んでいます。免疫チェックポイント阻害薬とCD47抗体の組み合わせの開発も進行中です。今回の発見を踏まえ、KRAS阻害薬・免疫チェックポイント阻害薬・CD47抗体の3剤併用療法の臨床試験の開始が期待されます。

本研究の詳細は、2025年8月29日付けで、Cell Reports Medicine誌に、オンライン速報版が掲載される予定です。



## 掲載論文

### 【タイトル】

Inhibiting KRAS with CD47 and immune checkpoint overcomes intrinsic resistance to combined KRAS and immune checkpoint inhibitor therapy

【著者】

Kentaro Hirade, Noritaka Tanaka, Taisuke Kajino, Yuta Adachi, Ryo Kimura, Hitomi Kasuya, Satoru Kisoda, Tze King Tan, Sho Hayakawa, Takahiko Sato, Shogo Yanase, Yoko Kitauro, Takamasa Yamamoto, Yuki Nishioka<sup>1</sup>, Osamu Muto, Daisuke Muraoka, Teruaki Fujishita, Natsumi Kasuga, Kageaki Watanabe, Yoshihiko Sakata, Masahiro Aoki, Hirokazu Matsushita, Takaomi Sanda, Shinsuke Iida, Kosuke Tsuchiya, Rui Yamaguchi, Hiromichi Ebi

【掲載誌】

Cell Reports Medicine

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 7060)

E-mail:hebi@aichi-cc.jp

<広報に関すること>

愛知県がんセンター

運用部経営戦略課企画・経営グループ

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