

令和 6 年 5 月 7 日現在

機関番号：24303

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20833

研究課題名（和文）分子標的薬の初期抵抗性に関わるキナーゼシグナル伝達の解明とその克服治療法開発

研究課題名（英文）Investigation of kinase signaling related to early drug tolerance to molecular-targeted drugs and development of therapies to overcome the tolerance

研究代表者

森本 健司（Morimoto, Kenji）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・助教

研究者番号：00768806

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：AXL高発現のKRAS-G12C変異陽性肺癌において、AXLシグナルがKRAS-G12C阻害薬に対する治療抵抗性に関与することを明らかにした。また、AXL阻害薬を使用し、KRAS-G12C阻害薬との併用効果を確認した。本研究によって、KRAS-G12C阻害薬の初期治療抵抗性に関わる分子メカニズムのひとつが明らかになった。治療抵抗性に関わるAXLを初期から阻害することにより、KRAS-G12C阻害薬の治療効果を上昇させ、耐性化までの期間を遅らせることができる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、AXL高発現のKRAS-G12C変異陽性肺癌では、AXL阻害薬とKRAS-G12C阻害薬の初期からの併用治療が、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伸ばせる有効な治療法であることが明らかになった。この治療法が実際の患者の治療へと発展することで、KRAS-G12C変異陽性肺癌患者の治療成績を向上させると同時に、肺癌の個別化医療の推進に大きく貢献することが期待できる。

研究成果の概要（英文）：AXL signalling is involved in therapeutic resistance to KRAS-G12C inhibitors in AXL-high-expressing KRAS-G12C mutant lung cancer. In addition, AXL inhibitors were used to confirm their efficacy in combination with KRAS-G12C inhibitors. This study has revealed one of the molecular mechanisms involved in adaptive resistance to KRAS-G12C inhibitors. Early inhibition of AXL, which is involved in adaptive resistance, may increase the therapeutic efficacy of KRAS-G12C inhibitors and delay the time to resistance.

研究分野：肺癌の薬物療法

キーワード：治療抵抗性 肺癌 KRAS-G12C AXL YAP

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

KRAS 遺伝子変異は、欧米では非小細胞肺癌(NSCLC)の最も頻度の高いドライバー遺伝子異常である。近年、KRAS-G12C 変異陽性 NSCLC 患者に対する治療薬が臨床開発されたが、奏効率は30%程度であり、有効性は患者毎に異なる。そのため、KRAS-G12C 変異 NSCLC における最適な個別化治療の実践が、KRAS-G12C 変異陽性 NSCLC 患者の臨床転帰にきわめて重要な課題である。

2. 研究の目的

KRAS-G12C 変異陽性肺癌に対し、KRAS-G12C 阻害薬投与時の初期治療抵抗性に関わる分子生物学的特性、特に細胞内シグナルの指向性を解明することで、治療抵抗性を示す症例を治療開始前の段階で選別可能にする新規バイオマーカーの開発や最適化治療法への導出を目指す。

3. 研究の方法

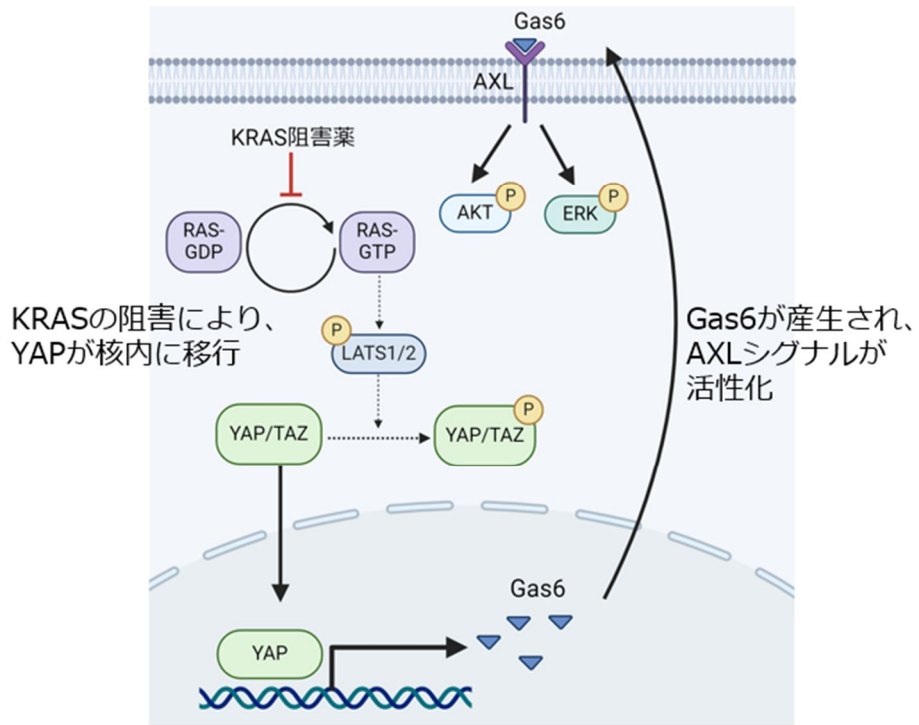
siRNA ライブラリーを使用して、KRAS-G12C 阻害薬との併用にて観察される生存シグナルに関わる抵抗性因子の特定を試み、AXL を見出した。KRAS-G12C 阻害薬投与時の AXL シグナルの指向性を Western blotting で確認するとともに、AXL 阻害薬併用時の細胞増殖活性を MTT アッセイで確認した。AXL 蛋白発現の多寡と AXL 阻害薬の併用効果の関連を確認し、関連性を見出した。マウス皮下移植モデルを用いて、KRAS-G12C 阻害薬である、アダグラシブと AXL 阻害薬である、ONO-7475 の併用効果を確認した。国内の KRAS-G12C 変異陽性肺癌患者さんの腫瘍検体を用いて AXL の免疫染色を行い、AXL 発現と KRAS-G12C 阻害薬、ソトラシブの治療効果との関連を評価した。

4. 研究成果

AXL 高発現の KRAS-G12C 変異陽性肺癌において、AXL シグナルが KRAS-G12C 阻害薬に対する治療抵抗性に関与することを明らかにした。また、AXL 阻害薬を使用し、KRAS-G12C 阻害薬との併用効果を確認した。AXL が活性化する機構として、既報で AXL との関連が示唆されている YAP に注目した。KRAS-G12C 阻害薬投与により、YAP が活性化することや AXL のリガンドである、GAS6 が増加することを確認し、YAP-GAS6 を介した AXL シグナル活性化が KRAS-G12C 阻害剤に対する初期治療抵抗性を誘導することを明らかにした(図)。in Vivo モデルにおいて、KRAS-G12C 阻害薬 + AXL 阻害薬の併用による抗腫瘍効果が得られることを評価した。KRAS-G12C 変異陽性肺癌細胞株に KRAS-G12C 阻害薬を長期間暴露して、耐性株を作成し、耐性株での AXL の影響を検討した。耐性株では KRAS-G12C 阻害薬による細胞増殖阻害効果が低下しており、AXL 蛋白の発現が上昇していても、親株と比べて AXL 阻害薬の併用効果が低下していた。本研究によって、KRAS-G12C 阻害薬の初期治療抵抗性に関わる分子メカニズムのひとつが明らかになった。治療抵抗性に関わる AXL を初期から阻害することにより、KRAS-G12C 阻害薬 の治療効果を上昇させ、耐性化までの期間を遅らせることができる可能性がある。



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、がん細胞が生存する。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Morimoto Kenji, Yamada Tadaaki, Hirai Soichi, et al.	4. 巻 587
2. 論文標題 AXL signal mediates adaptive resistance to KRAS G12C inhibitors in KRAS G12C-mutant tumor cells	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 216692 ~ 216692
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.canlet.2024.216692	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Kenji Morimoto; Tadaaki Yamada; Soichi Hirai; Yuki Katayama; Kei Kunimasa; Takaaki Sasaki; Makoto Nishida; Satoshi Watanabe; Shinsuke Shiotsu; Hisanori Uehara; Koichi Takayama
2. 発表標題 AXL activation promotes adaptive resistance to KRAS-G12C inhibitors in KRAS-G12C-mutated non-small cell lung cancer
3. 学会等名 AACR2024（国際学会）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 森本健司, 山田忠明, 平井聡一, 片山勇輝, 國政啓, 佐々木高明, 西田真, 渡部聡, 塩津伸介, 西岡直哉, 矢野聖二, 上原久典, 徳田深作, 高山浩一
2. 発表標題 AXLシグナル活性化によるKRAS-G12C阻害薬の初期治療抵抗性機構の解明と治療法開発
3. 学会等名 第64回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tadaaki Yamada; Kenji Morimoto; Soichi Hirai; Yuki Katayama; Kei Kunimasa; Takaaki Sasaki; Makoto Nishida; Satoshi Watanabe; Shinsuke Shiotsu; Hisanori Uehara; Koichi Takayama
2. 発表標題 Role of AXL activation on adaptive resistance to KRAS-G12C inhibitors in KRAS-G12C-mutated non-small cell lung cancer
3. 学会等名 ESMO Congress 2023（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kenji Morimoto, Tadaaki Yamada, Soichi Hirai, Yuki Kayama, Seiji Yano, Mano Horinaka, Toshiyuki Sakai, Shinsaku Tokuda, Koichi Takayama
2. 発表標題 Adaptive resistance to KRAS-G12C inhibitors through AXL activation in KRAS-G12C mutant tumor cells
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

該当なし。

6. 研究組織			
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	高山 浩一 (Takayama Koichi)		
研究協力者	山田 忠明 (Yamada Tadaaki)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計1件

国際研究集会 AACR annual meeting 2023	開催年 2023年 ~ 2023年
------------------------------------	----------------------

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------