

研 究 報 告 書
令和5年度：A課題

令和 7年 4月 30日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀 田 知 光 殿

研究施設 東京大学医学部附属病院

住 所 東京都文京区本郷 7-3-1

研究者氏名 伊地知 秀明

(研究課題)

膵発癌モデルを用いた KRAS G12D 阻害剤の全身病態制御のインパクトと抵抗性獲得
機序の解明

令和6年 3月 5日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

研究課題名：膵発癌モデルを用いた KRAS G12D 阻害剤の全身病態制御のインパクト
と抵抗性獲得機序の解明

東京大学医学部附属病院病態栄養治療センター

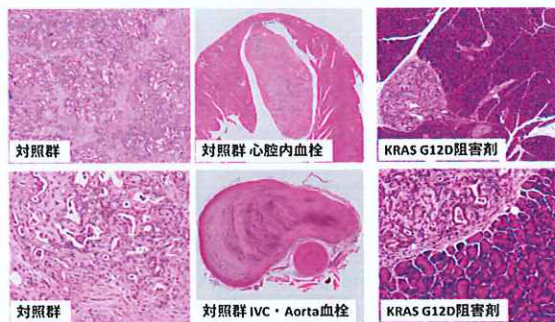
伊地知 秀明

研究報告

膵癌は、5 年生存率約 10%と依然として極めて予後不良な最難治癌であり、その予後改善に寄与できる治療法の開発が切望されている。膵癌の難治性には、間質の増生・線維化が著明な膵癌の微小環境が寄与していると考えられる。近年、この微小環境における細胞種の多様性や機能的多様性・可塑性が明らかとなり、膵癌の制御において微小環境の制御の重要性が注目されている。膵癌には KRAS 変異が 90%以上にみられ、KRAS 変異が発癌の initiation となることが発癌モデルでも実証されている。KRAS は長らく undruggable とされてきたが、最近、遂に KRAS 阻害剤が開発され、今後の膵癌の臨床への導入の効果が期待される。その一方で、先行する肺癌に対する KRAS G12C 阻害剤の結果から、KRAS 阻害剤に対する抵抗性の獲得が問題視されている。この抵抗性の機序については、特に膵癌においては癌微小環境を含めた解析による機序解明が重要と考えられる。

我々は臨床の膵癌像をよく再現する遺伝子改変膵発癌モデル (*Ptf1a^{cre/+};LSL-Kras^{G12D/+};Tgfb^{2flox/flox}*, PKF マウス) を樹立しており (Ijichi 他, Genes Dev 2006)、この PKF マウスに対し膵癌に最も高頻度な変異型である KRAS G12D の特異的阻害剤を投与した (MRTX1133 : 25mg/kg 体重週 5 日腹腔内投与 : 5 週齢から 3 週間) ところ、膵組織像において著明な膵癌抑制効果が得られた (図 1)。一方で、一部の個体では抵

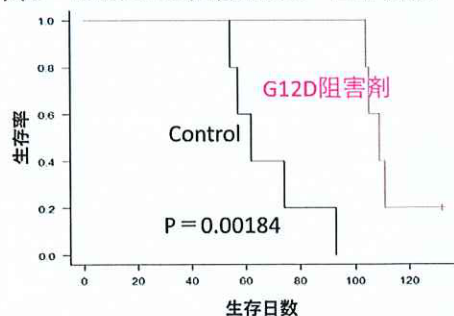
図 1 膵癌モデルの膵組織・血栓と KRAS G12D 阻害剤投与の効果



抗性を示唆する像も見られた。また PKF マウスは、高率に膵癌関連血栓症を呈し (Sano 他, Gut 2021)、対照群では門脈、下大静脈、腹部大動脈、心腔内等、全身に

血栓形成が進展していたが、KRAS G12D 阻害剤投与群では血栓形成が著明に抑制されていた (図 1)。生存期間への寄与を検討するため、5 週齢から 5 週間の投与も行ったところ、KRAS G12D 阻害剤は有意に生存延長効果を示した (生存期間中央値 : 対照群 62 日 v.s. 投与群 108 日、 $P=0.00184$ 、図 2)。阻害剤投与期間 (~10 週齢まで) 終

図 2 KRAS G12D 阻害剤投与・生存曲線



了後の経過観察中に、15 週齢頃から投与群にも死亡例が出現し始めたが、10 週齢以降も継続投与していればさらに生存延長が得られた可能性がある。PKF マウスの 5 週齢とは一部

に浸潤癌化がみられる時期であり、臨床の膵癌における切除不能状態を考慮し、膵臓全

体が腫瘍化する 7 週齢からの阻害剤投与も試みた（5 週間投与、12 週齢まで）。その結果、やはり投与期間中には死亡例はなく、膵組織像の観察でも同様に著明な抗腫瘍効果がみられていた。したがって、KRAS G12D 阻害剤投与は、いまだに臨床的に非常に多い切除不能膵癌症例においてもその病勢を制御できる可能が示唆される結果と考えている。遺伝子改変膵発癌モデルにおいて、KRAS 変異単独では前癌病変は形成されるものの浸潤癌の形成には 1 年以上を要することもわかっており、PKF マウスは KRAS G12D 変異と TGF-beta II 型受容体のノックアウトの組み合わせにより急速に膵癌が形成される。すなわち、KRAS のみでなく複数の遺伝子異常の組み合わせからなる膵癌に対してのこの結果から、膵癌の制御において KRAS の阻害が大きなインパクトを持つことが示唆される。現在、膵癌の標準治療として術前術後に化学療法を行う集学的治療が行われているが、化学療法に代えて KRAS 阻害剤を用いることで切除不能膵癌を切除可能とし、術後の再発も抑制することが可能となるのではないかと期待するところである。

一方、上記のように、KRAS G12D 阻害剤投与に対し、一部の個体は抵抗性を示唆する組織像を呈し、また奏功例においても図 1 のように focal に残存する腫瘍がみられ、その部分は抵抗性の腫瘍であることが示唆された。細胞増殖の指標である Ki-67 index は残存腫瘍部では対照群同様に高値を示しており、KRAS シグナルの下流分子であるリン酸化 MAPK の発現も残存腫瘍部分で高い。また TUNEL 染色によるアポトーシスに

は奏功例・抵抗例に差はみられなかった。現在も KRAS 阻害剤抵抗性奏功例と抵抗例の
膵組織における遺伝子発現プロファイルの網羅的な比較解析から KRAS G12D 阻害剤
抵抗性獲得機序の解明を検討中である。これまでの検討において抵抗性分子候補の一つ
として分子 A に注目しており、実際に残存腫瘍部分に分子 A の発現が強いことを確認
している。今後、KRAS G12D 阻害剤と分子 A の阻害の併用効果の検討を進める予定で
いる。抵抗例の予測診断を可能とする血中分子マーカーの同定にも繋げていきたい。