

綜 説

変異 KRAS を標的とした新たな癌治療時代の現状と展望 ～癌シグナルから考える耐性メカニズムとそれを克服するコンビネーション治療～

北沢将人* 小山 誠 中村 聡
宮崎 暁 本藤奈緒 片岡将宏 副島雄二

信州大学医学部外科学教室消化器・移植・小児外科学分野

The Current State and Prospects of the New Era of Cancer Treatment Targeting Mutated KRAS: Considering Resistance Mechanisms from Cancer Signaling and Overcoming Them with Combination Therapies

Masato KITAZAWA, Makoto KOYAMA, Satoshi NAKAMURA
Satoru MIYAZAKI, Nao HONDO, Masahiro KATAOKA and Yuji SOEJIMA
Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine

Key words: KRAS, sotorasib, adagrasib, MRTX1133, combination therapy
KRAS, ソトラシブ, アダグラシブ, MRTX1133, コンビネーション治療

要 旨

最近、変異 KRAS G12C を選択的に阻害するソトラシブとアダグラシブの有効性が臨床試験で証明され、臨床応用された。この薬剤は非小細胞肺癌に対して高い奏効率を示すが、その効果が長続きしないことや、大腸癌では肺癌より効果が劣ることも報告された。長年治療標的にならなかった変異 KRAS が治療標的となり得ることが証明されたのとほぼ同時に、その耐性機構の存在が明らかになった。

変異 KRAS 阻害剤の耐性シグナルを制御する分子としては、EGFR, SHP2, MEK, BCL-XL などが報告されており、これらの分子の同時阻害するコンビネーション治療により、変異 KRAS 阻害剤の治療効果増強や耐性克服に寄与できる可能性が示唆される。

G12C の次には G12D 変異を標的とする薬剤 MRTX1133 が開発され、さらには全ての 12 コドン変異を標的とした G12X 阻害剤や全ての変異 KRAS を標的とした汎 KRAS 阻害剤の研究が進行中である。変異 KRAS と耐性シグナルを標的としたコンビネーション治療が癌

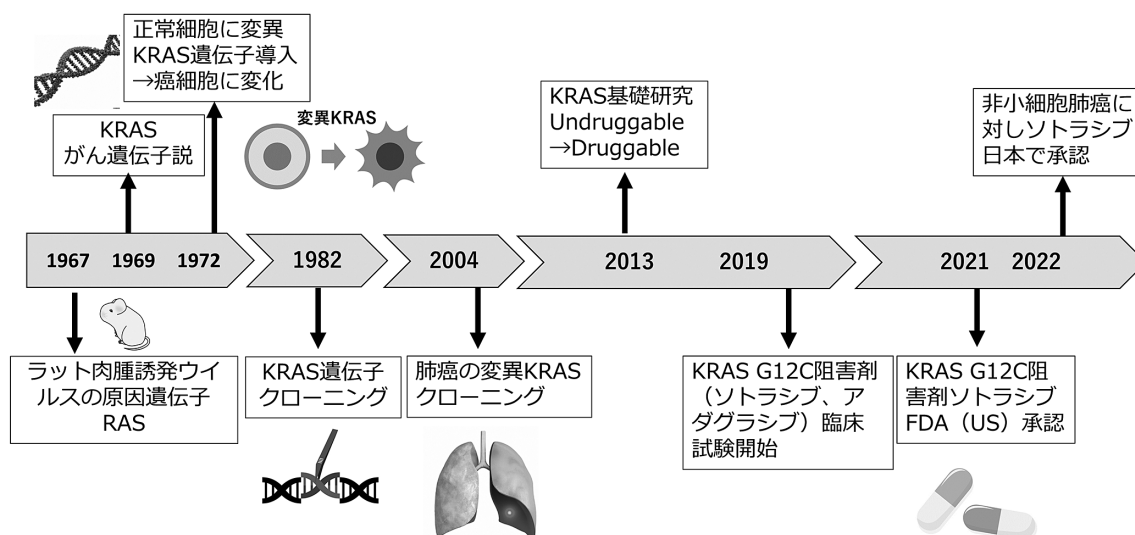
治療の新たな変革をもたらす可能性が高いと期待される。

I はじめに

KRAS ドライバー変異が発見されてから40年近くが経過するが、長い間「Undruggable」と称され、治療標的になり得ない状況が続いた¹⁾。しかし、最近になり、変異 KRAS G12C の活性ポケットにはまり込む低分子化合物 AMG510 (ソトラシブ)、MRTX849 (アダグラシブ) が開発された。ソトラシブは非小細胞肺癌に対しては、奏効率 (PR) 33.3%, 病勢安定率 (SD) 57.9%, 病勢コントロール率 (DCR) 91.2% という極めて良好な結果を示し²⁾、アダグラシブも奏効率42.9%と極めて良好な治療成績を示した³⁾。ソトラシブは2021年に米国で、2022年には本邦でも非小細胞肺癌に対する治療として保険収載され、アダグラシブは2022年12月に米国で迅速承認された。一方、大腸癌に対してはソトラシブの臨床試験の成績は PR 7.3%, SD 68.3%, DCR 75.6% であり、非小細胞肺癌ほどの効果が見込めないと報告された。

これらの基礎、臨床研究データから、変異 KRAS を標的とした治療が効果を示すこと、癌種によってその効果が異なること、さらには耐性シグナルの存在が明らかになった。耐性シグナルを克服することで、非

* Corresponding author: 北沢将人 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部外科学教室
消化器・移植・小児外科学分野
E-mail: kital18@shinshu-u.ac.jp



Parikh et al. *Journal of Hematology & Oncology* (2022) 15:152 改変

図1 KRASの歴史

40年前に発見された癌遺伝子 KRAS は、長年 Undruggable とされ、治療標的にならなかったが、KRAS G12C の活性ポケットにはまり込み、その活性を効率的に阻害するソトラシブが開発された。2021年には米国で、2022年には本邦で非小細胞肺癌に対して保険適応となった。

小細胞肺癌だけでなく、多くの癌に対する有効な治療戦略へと発展する可能性が高く、多くの研究が進行中である。

我々の研究チームは、大腸癌、膵癌における KRAS 阻害剤によって誘導される耐性機構の同定に取り組んでいる。後述するミックスカルチャーアッセイ⁴⁾⁻⁷⁾という手法を用い、ソトラシブと併用で効果が見込める分子標的薬を検索した。結果として、EGFR、MEK および BCL-XL を同時に阻害することで、耐性を克服する可能性があることを明らかにした⁶⁾⁷⁾。本総説では、変異 KRAS を標的とした治療に関する我々の研究内容と、最新トピックスを解説する。

II 長年、治療標的とならなかった 変異 KRAS の歴史

RAS は KRAS、HRAS、NRAS の3つのアイソフォームが存在する。これらの中でも KRAS は最も高頻度に変異し、21kDa の小分子である。40年前にラットの肉腫を誘発するレトロウイルスの原因遺伝子として特定され、それ以降、発癌機構や癌の進展における役割が研究で明らかにされている⁸⁾。2013年には Ostrem ら⁹⁾は、KRAS G12C 変異タンパク質に特異的な活性ポケットを同定し、同部に結合する阻害剤が薬剤標的となり得ることを報告した。その後、同部と強力に結合し、変異 KRAS のシグナルを抑制するソトラ

シブ、アダグラシブが開発され、それぞれ2019年、2020年に報告され、前述のごとく臨床応用されている¹⁰⁾¹¹⁾ (図1)。

III KRAS の分子構造と機能

①：最新の変異 KRAS を標的とした治療の動向

KRAS タンパク質は、GTP (グアノシン三リン酸) に結合すると活性化され、GDP (グアノシン二リン酸) に結合すると非活性化されるという特性を持つ。KRAS 変異のホットスポットは12, 13, 61コドンの順番であり、ホットスポットは GTP 結合部位に存在する (図2 A)。一方、ソトラシブ、アダグラシブが結合する G12C に特異的な活性ポケットは GEF (Guanine nucleotide exchange factor) と相互作用するスイッチ2に存在する。SOS1や SHP2は GEF であり、RAS タンパク質から GDP を放出させ、GTP との結合を促進する役割を果たし、RAS タンパク質は活性化状態となる。ソトラシブ、アダグラシブは GEF との相互作用を阻害し、KRAS G12C が GDP と結合したままの非活性化状態のままを維持され、RAS off 阻害剤と呼ばれる。一方、後述する G12D 阻害剤 MRTX1133 や12コドン変異すべてに作用する G12X 阻害剤は GTP が結合した活性化状態の KRAS に作用して活性を阻害するため、On 阻害剤と呼ばれる (図2 B)。また、SHP2阻害剤は G12C 阻害剤との併用効果が報告され、

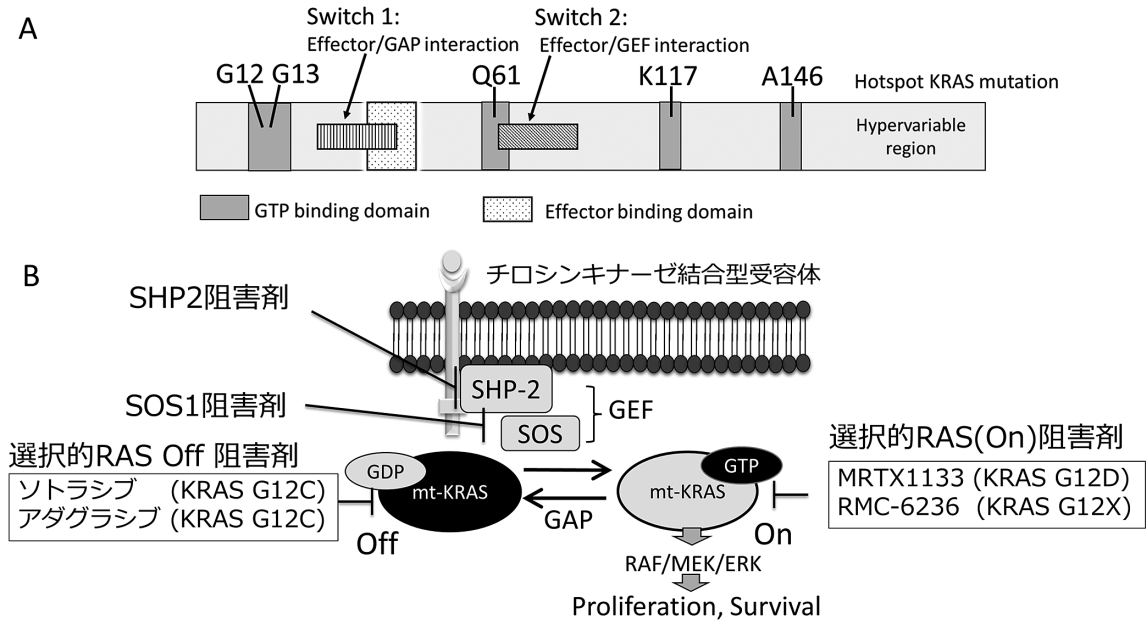


図2 KRAS の分子構造と最新の KRAS 阻害剤

A : KRAS の構造。変異のホットスポットは GTP 結合部位に存在する。G12C 阻害剤ソトラシブとアダグラシブが結合する活性ポケットは Switch 2ドメインに存在する。

B : KRAS 阻害剤の作用機序。ソトラシブ、アダグラシブは GDP が結合した状態で非活性 KRAS に結合し、MRTX1133、RMC-6236は GTP が結合した活性型 KRAS に結合して、その作用を阻害する。SHP2阻害剤、SOS1阻害剤も注目されている。

SOS1阻害剤はすべての KRAS 変異に作用する汎変異 KRAS 阻害剤として注目されている。

IV KRAS の分子構造と機能

②：なぜ変異 KRAS が治療標的にならなかったか

KRAS の変異は多くの固形腫瘍、特に膀胱癌、大腸癌、肺癌において、主要な癌原遺伝子変異として知られている。しかし、この KRAS の変異を直接的に標的とする治療法の開発は、長年多くの科学者や臨床家を悩ませてきた。主な理由として以下の点が挙げられる。

1. 構造上の問題：KRAS は、小さな GTP 結合タンパク質としての特性を持ち、その分子表面が滑らかで明確な「ポケット」や「くぼみ」が少ない。これにより、阻害剤の結合ターゲットとして不向きであった。
2. GTP との高い親和性：KRAS は自身の機能を果たすために GTP と強固に結合する。そのため、これと競合する形で KRAS に効果的に結合する薬剤の設計は極めて困難であった。
3. 変異の多様性：変異 KRAS のホットスポットは 12, 13, 61コドンと複数存在する。この変異の多様性は、一つの治療法で広範囲の変異に対応することを難

しくしていた。

4. 複雑なフィードバック機構：KRAS は複数の上流シグナルを受け、複数の下流分子シグナルを伝達する (図3 A)。RAS を阻害してもフィードバック機構により他のシグナル経路が活性化され、逆に下流分子の MEK、ERK が活性化される現象が多く報告されている。

以下、ベムラフェニブ、ダグラフェニブ、エンコラフェニブなど多くの有効な阻害剤が開発されている BRAF と KRAS を比較する。BRAF は分子量が約 95kDa と、KRAS の 21kDa に比べて 4 倍以上の大きさを有する (図3 B)。BRAF の変異の中でも、特に V600E 変異が 90 % 以上を占めることが知られている。この V600E 変異部位はタンパク質のキナーゼドメインに位置しており、そのため特定の阻害剤が結合しやすい構造をしており、この部位を標的とする阻害剤によって BRAF のキナーゼ活性を効果的に抑制できる。なお、BRAF は、RAS-GTP のシグナルを受け取り活性化されるキナーゼであるため、GTP 結合により直接活性化されるタンパク質ではない。一方で、KRAS は小さい GTP 結合タンパク質であり、GTP との結合により活性化する。主要な KRAS の変異ホットスポット

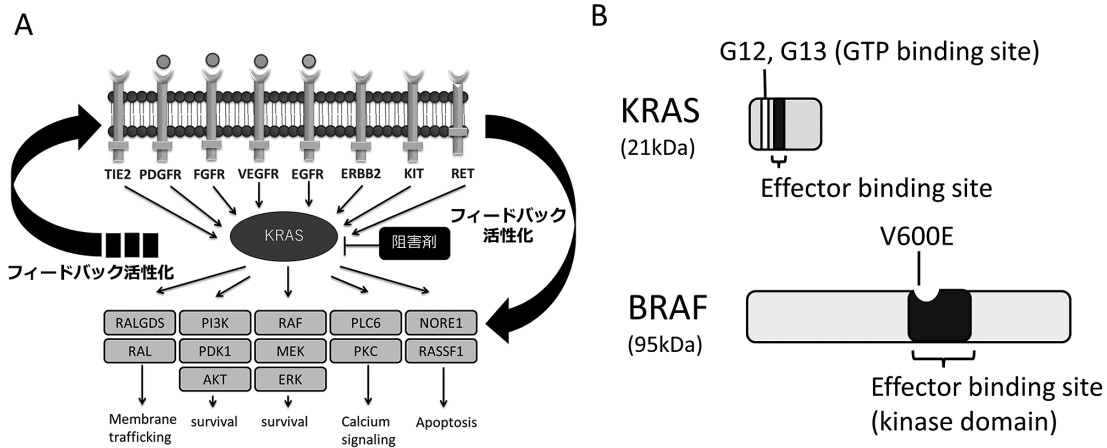


図3 KRASの特徴

A：複雑なシグナルを制御する KRAS。KRAS は多くのチロシンキナーゼ型受容体からシグナルを受け、下流のエフェクター分子にシグナルを送る多機能分子である。KRAS を阻害しても上流の分子が活性化し、他の経路を介して、悪性シグナルが下流の分子に伝達されるフィードバック機構が存在する。

B：KRAS と BRAF の比較。KRAS は分子量が小さく、変異ホットスポットは12, 13コドンであり、エフェクター結合部位に存在しない。BRAF は分子量が大きく、キナーゼ部位が大きく、特定の阻害剤が結合しやすい構造をしている。90% が V600E 変異であり、600コドンはキナーゼ部位に存在する。

トは12, 13, 61, 146コドンと複数存在し、全て GTP 結合ドメインである。また、GTP との結合が非常に強いため、この部位を競合的に阻害する薬剤の開発は困難であった。

V KRASG12C 阻害剤開発前、変異 KRAS を標的とした治療の中心は MEK 阻害剤

KRAS G12C 阻害剤が開発される前に注目されていた分子は KRAS の下流の MEK であったが、MEK 阻害剤単剤ではフィードバック機構により上流の EGFR などが活性化し、増殖シグナルを十分に抑制できないため¹²⁾、MEK 阻害剤と他剤併用によるコンビネーション治療が数多く研究されていた¹²⁾⁻¹⁵⁾。基礎研究の段階では、そのフィードバック機構を考慮したコンビネーション治療が有効であることが明らかになり、我々も、MEK 阻害剤と BCL-XL 阻害剤のコンビネーション治療が効果的であることを証明し報告した⁵⁾。

これらの基礎研究データを基に、多くの臨床研究が進められたが、すべての試みが失敗に終わり、KRAS を標的としたがん治療はエベレスト登頂と同じくらい困難と揶揄された¹⁵⁾。KRAS 選択阻害剤の開発により、研究の方向性も大きく変化したが、この時代に蓄積された膨大なデータは無駄ではなく、変異 KRAS 阻害剤登場後の耐性シグナルを考える上で多くの情報を提供している。

VI BRAF 変異を標的とした治療は、KRAS 阻害剤治療の新たな方向性を示す

KRAS の下流の BRAF 変異 V600E に関しては、多くの基礎・臨床研究データが集積されており、KRAS 阻害剤治療の方向性を示す重要な手がかりを提供している (図4)。

BRAF V600E 変異を持つメラノーマ患者に対する BRAF 阻害剤エンコラフェニブの単独投与は、奏効率が51%と高い。しかし、これに MEK 阻害剤のビニメチニブを併用すると、奏効率は68%まで向上する¹⁶⁾。また、BRAF V600E を持つ非小細胞肺癌の患者にも、エンコラフェニブとビニメチニブの併用は、75%という非常に高い奏効率を示している¹⁷⁾。別の研究では、BRAF 阻害剤ベムラフェニブの単独投与の奏効率が42%であったと報告されている¹⁸⁾。

一方、BRAF V600E 変異を持つ大腸癌の患者に対しては、エンコラフェニブの単独投与だけでは奏効率が低い。しかし、MEK 阻害剤ビニメチニブとの併用で12%、抗 EGFR 抗体のセツキシマブとの併用で19%、そして3剤の併用で47%と、奏効率は大きく向上する¹⁹⁾。2019年に大腸癌に対して本邦で承認されたエンコラフェニブ、ビニメチニブ、セツキシマブの3剤併用療法は、耐性シグナルの解明が基にした、大腸癌初の遺伝子変異を標的とした治療 (狭義の分子標的治療) であり、その意義は非常に大きい。

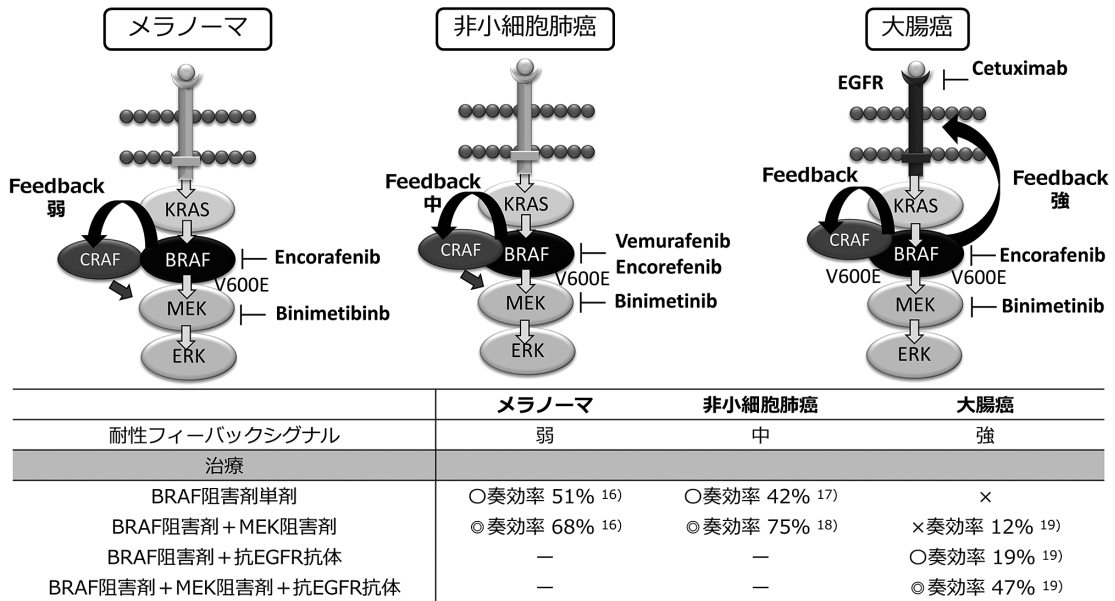


図4 BRAF V600E を標的とした治療および耐性メカニズム

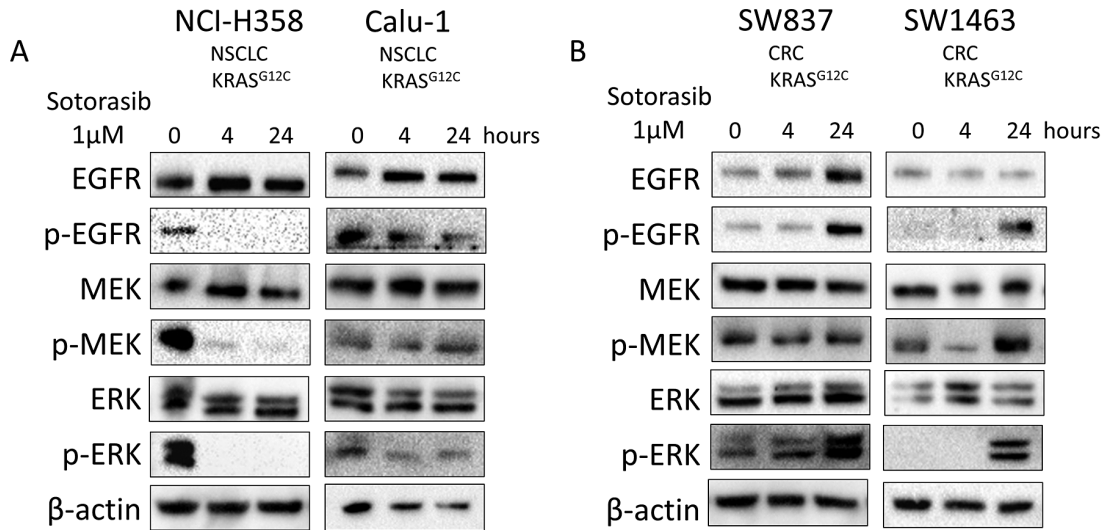
BRAF V600E 阻害剤投与時に CRAF や EGFR を通じたフィードバック機構の存在が知られている。メラノーマは、このフィードバックシグナルが比較的弱いため、BRAF 阻害剤の単独投与でも効果は顕著であるが、MEK 阻害剤を併用することで、さらにその効果を増強する。一方、非小細胞肺癌においては、メラノーマと比較してフィードバックシグナルが強く、BRAF 阻害剤と MEK 阻害剤を併用することにより、顕著な治療効果が期待される。さらに、大腸癌は、フィードバックシグナルは非常に強く、BRAF 阻害剤だけの投与ではその効果が限定的である。しかし、MEK 阻害剤と抗 EGFR 抗体を加えた3剤併用治療により、高い治療効果を実現することができる。

RAS/BRAF/MEK を対象とした薬剤の耐性の強さは、大腸癌、肺癌、メラノーマの順で、この耐性の違いはフィードバック機構の強さと関連している。メラノーマではフィードバックは比較的弱く、大腸癌では EGFR や CRAF などのフィードバックが強力に働き、耐性強度が高い。この特性を持つ大腸癌は、フィードバックシグナルを解析するためには強力な研究ツールとなる可能性が高く、大腸癌細胞で明らかになったデータが他の癌種にも良い治療戦略をもたらすヒントになる可能性を秘めている。

Ⅶ KRAS G12C 変異阻害剤の登場とその問題点

KRAS G12C の活性ポケットに結合し、変異 KRAS を効率的に抑制するソトラシブは長年治療標的とならなかった変異 KRAS が治療標的となることを証明した。一方、同時にその効果が長続きしないこと、大腸癌などの他の癌腫では治療効果が劣ることも明らかになり、耐性メカニズムとそれを克服する治療戦略について研究が開始されている。In vitro の研究において、肺癌細胞は KRAS 阻害剤のみで下流の ERK シグナルを効果的に抑制できるのに対し (図5 A)、大腸癌細胞は一時的に ERK が抑制されるもの、24時間後に再

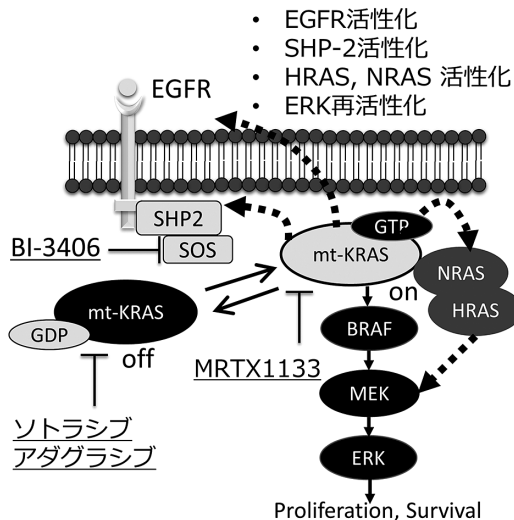
び活性化することが確認された (図5 B)⁷⁾。この研究結果は臨床で非小細胞肺癌にソトラシブの効果があるが、大腸癌には効果が低いという結果に合致している。データは示さないが、我々は ERK の再活性化は大腸癌細胞だけではなく、腺癌細胞株でも確認している。耐性シグナルを明らかにし、同シグナル制御分子をブロックし、KRAS の下流分子である ERK を持続的に抑制するコンビネーション治療が今後有効な治療戦略につながると考え多くの研究が行われている (図6)。大腸癌細胞に対する G12C 阻害剤は EGFR のフィードバック活性化が耐性を制御し、抗 EGFR 抗体の併用が有効と報告された²⁰⁾²¹⁾。また、SHP2が活性化されるため、SHP2を同時に阻害する Vertical Inhibition が有望であることが報告されている²²⁾。我々は、大腸癌細胞において抗 EGFR 抗体と MEK 阻害剤の併用がソトラシブの作用を増強し、細胞増殖能、腫瘍形成能が強力に抑制できることを証明し、報告した⁷⁾。また、ソトラシブ耐性大腸癌細胞株を作成し、同細胞に対して抗 EGFR 抗体、MEK 阻害剤を併用することで耐性を克服し得ることも明らかにした。



Hondo N, et al. Cancer Lett. 2023; 567: 216264. 改変

図5 KRAS G12C 阻害剤（ソトラシブ）投与による ERK の再活性化

A : KRAS G12C 肺癌細胞株 (NCI-H358, Calu-1) は 1 μM のソトラシブの投与 4 時間後には ERK の活性が抑制, 24 時間後も持続している。
 B : KRAS G12C 大腸癌細胞株 (SW837, SW1463) ではソトラシブ投与 24 時間後には EGFR が活性化され, 投与前より pERK が増強した。



変異KRAS阻害剤 有望なコンビネーション治療

KRAS阻害剤	標的変異	耐性制御分子	コンビネーション薬剤	文献
ソトラシブ	G12C	EGFR	Cetuximab	20)
アダグラシブ	G12C	EGFR	Cetuximab	21)
ARS-1620	G12C	SHP2	SHP099	22)
MRTX1133	G12D	EGFR	Cetuximab	23)
ソトラシブ	G12C	EGFR, MEK	Cetuximab, Trametinib	Our study 7)

図6 変異 KRAS 阻害剤の耐性シグナル

変異 KRAS 阻害剤の耐性制御分子としては EGFR, SHP2, MEK などが報告されており, 同分子を同時にブロックするコンビネーション治療が臨床でも有効である可能性が高い。

VIII ミックスカルチャーアッセイの概要

今後は癌の遺伝子変異, 変異分子を標的とした薬剤 + 耐性シグナルを標的とした薬剤のコンビネーション治療が重要であることは疑いの余地はない。我々は, 遺伝子変異を標的とした, コンビネーション治療の有効性をスクリーニングするミックスカルチャーを考案

し, 研究に用いている。ミックスカルチャーアッセイは変異遺伝子を有する細胞に対して有効な薬剤をスクリーニングするための研究手法である。癌細胞の増殖および薬剤感受性をフローサイトメーターで評価するため安定した実験結果が得られることが特徴で, その有用性を過去の報告している⁴⁾⁻⁷⁾。以下の方法の概要を示す。(図7 A)。

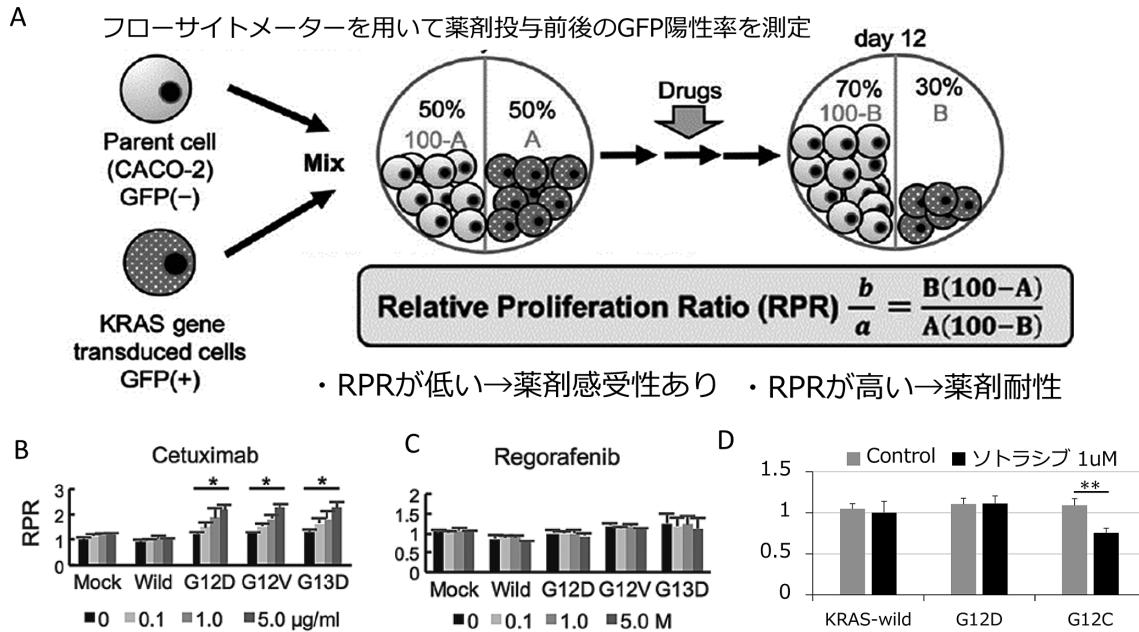


図7 ミックスカルチャーアッセイの実際

A：ミックスカルチャーアッセイの概要。RAS 野生型の CACO-2細胞に pMx-IRES-GFP ベクター（レトロウイルス）を用いて変異 KRAS を遺伝子導入する。初日に GFP 陽性率が約 50 % になるように混ぜて、薬剤を加えて 12 日間培養する。GFP 陽性率をフローサイトメーターで測定し、RPR を算出する。RPR 低値は薬剤感受性が高く、高値は耐性であることを示す。

B：セツキシマブ投与時の RPR。遺伝子変異 G12D, G12V, G13D は濃度依存的に有意に RPR が上昇、一方野生型は RPR の変化を認めない。

C：レゴラフェニブ投与時の RPR。野生型、遺伝子変異型共に RPR の変化はなく、遺伝子変異による効果の違いは認めない。

D：ソトラシブ（1 µM）投与時の RPR。野生型、G12D では有意な RPR の変化を認めないが、G12C で有意な RPR の低下を認め、G12C 特異的に作用することを示唆している。

RAS 野生型の大腸癌細胞株 CACO-2 に KRAS 野生型 / 変異遺伝子を pMXs-IRES-GFP ベクターを用いて、レトロウイルスにて恒常的遺伝子導入を行った。初日に GFP 陽性の遺伝子導入細胞と遺伝子非導入母細胞（GFP 陰性）とを 1 : 1 の割合で混合、薬剤投与下で 3 日毎に継代し、12 日間培養した。GFP の陽性率の変化をフローサイトメーターで評価した。薬剤耐性を示す指標（遺伝子導入細胞の増殖率 / 母細胞の増殖率）として、Relative Proliferation Ratio (RPR) = $A(100-B) / B(100-A)$ [A : 培養 12 日目の GFP 陽性%, B : 培養初日の GFP 陽性%] を算出し、比較検討を行った。RPR 高値は薬剤耐性、RPR 低値は薬剤感受性であることを示す。

実際のデータを提示する。KRAS 変異大腸癌細胞には抗 EGFR 抗体が耐性を示すこと（図 7 B）、レゴラフェニブの感受性は KRAS 変異に依存しないこと（図 7 C）、ソトラシブが G12C 変異に選択的に効果がある（図 7 D）ことなど、臨床データに直結した安定した結果を得ることができる。また、この方法は複数

の薬剤を使用する場合に極めて有効な方法であり、MEK 阻害剤と BCL-XL 阻害剤の 2 剤併用効果が変異 KRAS (G12D, G12V, G13D) に効果が高いこと⁵⁾、ソトラシブ、MEK 阻害剤、BCL-XL 阻害剤の 3 剤併用が KRAS G12C 変異大腸癌に有効であること⁶⁾、KRAS G12C 大腸癌細胞にソトラシブ、MEK 阻害剤、抗 EGFR 抗体の 3 剤併用が有効であることを⁷⁾本方法で証明している。

IX 新規薬剤 KRAS G12D 阻害剤の展望

非小細胞肺癌では G12C は KRAS 変異の 41 % で最も多いが、大腸癌では 7 %、膵癌 1 % と稀な変異であり、消化器癌で G12C 阻害剤の恩恵をうける患者数は限定的である。一方、G12D は大腸癌 KRAS の 28 %、膵癌の 39 % で最も多い変異であり（図 8）、G12D 阻害剤の開発意義は極めて高い⁸⁾。KRAS G12C 阻害剤の作用、耐性のメカニズムが明らかになりつつある状況下で、G12D 阻害剤 MRTX1133 が開発され、臨床試験がすでに開始され、その臨床応用が期待されている²³⁾。

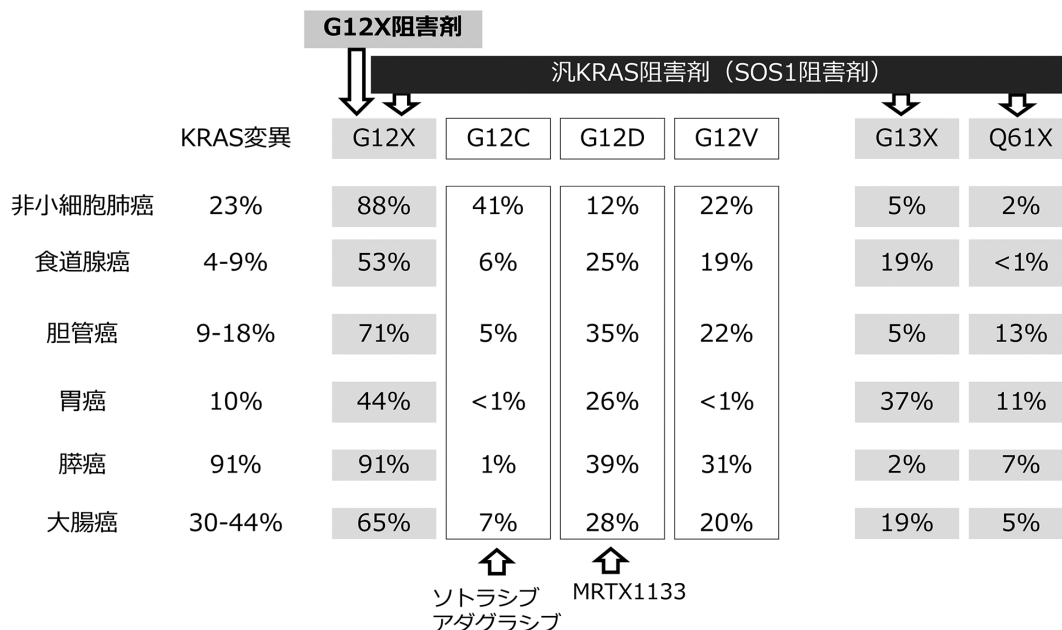


図8 今後期待される KRAS G12X 阻害剤, 汎 KRAS (SOS1) 阻害剤

癌種別の KRAS 変異頻度を示す。G12X, G13X, Q61X は12, 13, 61コドンの変異全体を示す。消化器癌では G12C の頻度が低く、恩恵を受ける患者は限定的である。G12D の頻度は高いが、G12C, G12D 阻害剤が有効であっても、頻度が比較的高い G12V や13コドン, 61コドンを標的にできない。すべての12コドン変異に有効な G12X 阻害剤, 全ての変異 KRAS に有効な汎 KRAS (SOS1) 阻害が開発され、今後期待されている。

また、本邦でも Sakamoto ら²⁴⁾²⁵⁾が KRAS G12D 選択阻害ペプチド KS-58を開発し、注目されている。

G12D 阻害剤が G12C 阻害剤と同様の効果をもたらすか、未知であるが、既に基礎研究では効果が確認され、臨床試験が開始されている。また、耐性メカニズムについても研究が開始され、G12C 阻害剤と同様にフィードバックシグナルによる EGFR の活性化による耐性機構が明らかになり、MRTX1133と抗 EGFR 抗体の併用効果が報告された²⁶⁾。ソトラシブが KRAS Off 阻害剤であるのに対して MRTX1133 は KRAS On 阻害剤であるという違いはあるが、MRTX1133もソトラシブと同様に、大腸癌細胞や膵癌細胞に対しても選択的な増殖抑制効果を示すことを実証しており、今後、臨床応用される可能性が高い薬剤である。

X KRAS 阻害剤は難治性膵癌の治療に革命をもたらすことができるか

国立研究開発法人国立がん研究センターの最新癌統計では、肺癌の5年生存率(2009年~2011年)は55%であるが、免疫チェックポイント療法, ALK, EGFR, ROS-1を標的とした治療の登場で、最近治療成績が飛躍的に向上していると予想される。大腸癌の5年生存率70%, 乳癌は99%であり、癌治療の目覚まし

い進歩を感じるが、膵癌ははまだ8%と桁違いの悪性度の高さを物語っている。我々は、変異 KRAS を標的とした治療の恩恵を受ける可能性が最も高い癌が膵癌であると考え、本研究室でも、膵癌細胞にもソトラシブ, MRTX1133が有効であることと同時に耐性シグナルの存在を証明した(未報告)。同シグナルを標的とした治療が有効である可能性があると考え研究を行っている。難治性膵癌を開く近道は KRAS 変異阻害剤と同薬剤の耐性メカニズムを考慮したコンビネーション治療である可能性が高く、更なる研究が期待される。

XI KRAS 変異に対する新たな治療戦略: G12X と SOS1阻害剤

KRAS G12D, G12C 阻害剤を主軸としたコンビネーション治療が確立されても、大腸癌, 膵癌で頻度の高い G12V や G13D 変異には無効である。すべての12コドン変異を標的とした G12X 阻害剤, 13, 61, 146コドンも含め全ての変異 KRAS を標的にした SOS1 (相互作用) 阻害剤が注目されている(図8)。SOS1と KRAS の相互作用を阻害する BI-3406は肺癌細胞, 大腸癌細胞, 膵癌細胞において、KRAS G12V, G12A G13D 変異にも感受性を示し、MEK 阻害剤にてその

作用が増強されることが報告された²⁷⁾。また、KRAS12コドン変異すべてに共通する活性ポケットに結合し、その活性を阻害する KRAS On 阻害剤の RMC-6236が AACR (American Association for Cancer Research) Meeting 2022で報告され注目されている。しかし、G12X 阻害剤、SOS1阻害剤の有効性が証明されても、耐性シグナルの存在が予想され、すべての癌腫に有効では高い可能性が高いことが予想される。KRAS G12C 阻害剤登場前の RAS/BRAF/MEK シグナルを標的とした治療の膨大な研究データと KRAS G12C 阻害剤の耐性シグナルの研究データを基に、G12X、SOS1阻害剤の研究も急速に進むと期待される。

XII おわりに

変異 KRAS は多くの癌の発症に関与する重要な遺伝子でありながら、長い間治療の標的にならなかった。その主な理由は、KRAS の分子量が小さく、その表面構造にくぼみが少なく、GTP との結合が非常に強いため、活性部位に結合する低分子化合物の開発が困難であったからであった。しかし、2013年に KRAS G12C の特異的な活性ポケットが発見され、それを標的とした新たな薬物が開発されるようになった。特に2019年には、この部位に強く結合して KRAS の活性を阻害する薬物、ソトラシブとアダグラシブが登場し、急速に臨床試験が進行した。結果として、2021年には米国で、2022年には日本でこれらの薬物が承認され、臨床応用されている。一方、変異 KRAS 阻害による

フィードバック機構が存在し、耐性が発現することが明らかになった。この問題を解決するために、耐性の原因となる分子を同時に阻害するコンビネーション治療の研究が進められている。具体的には、EGFR、SHP-2、MEK、BCL-XL などの分子がフィードバック制御の対象として特定されており、これらとの組み合わせによる治療が効果的であることが期待される。

また、大腸癌や膀胱癌に多く見られる G12D 変異を標的とした阻害剤 MRTX1133や、12コドン変異すべてを標的とした G12X 阻害剤、さらにはすべての KRAS 変異を標的とした SOS1阻害剤などが注目されている。特に G12C の阻害は臨床での効果がすでに証明されており、G12D の阻害に関しても臨床試験が進行中で、近い将来にその効果が確認されることが期待される。

変異 KRAS とその耐性メカニズムを同時に阻害するアプローチは、肺癌、消化器癌をはじめとする多くの癌の治療において、非常に有望な戦略として注目されている。

謝 辞

本稿に掲載されている研究は、竹岡みち子先生の的確かつ熱心なご指導のもとで実を結ぶことができました。心からの感謝を申し上げます。また、仁愛病院の小松大介先生には、我々の研究に対して多大なご支援を賜りました。その深い感謝の意を込めて、お礼申し上げます。

文 献

- 1) Moore AR, Rosenberg SC, McCormick F, et al: RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged? *Nat Rev Drug Discov* 19: 533-552, 2020
- 2) Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al: KRAS^{G12C} Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med* 383: 1207-1217, 2020
- 3) Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, et al: Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRASG12C Mutation. *N Engl J Med* 387: 120-131, 2022
- 4) Kitazawa M, Hida S, Fujii C, et al: ASC Induces Apoptosis via Activation of Caspase-9 by Enhancing Gap Junction-Mediated Intercellular Communication. *PLoS One* 12: e0169340, 2017
- 5) Koyama M, Kitazawa M, Nakamura S, et al: Low-dose trametinib and Bcl-xL antagonist have a specific antitumor effect in KRAS-mutated colorectal cancer cells. *Int J Oncol* 57: 1179-1191, 2020
- 6) Kitazawa M, Miyagawa Y, Koyama M, et al: Drug sensitivity profile of minor KRAS mutations in colorectal cancer using mix culture assay: The effect of AMG-510, a novel KRAS G12C selective inhibitor, on colon cancer cells is markedly enhanced by the combined inhibition of MEK and BCL-XL. *Mol Clin Oncol* 15: 148, 2021
- 7) Hondo N, Kitazawa M, Koyama M, et al: MEK inhibitor and anti-EGFR antibody overcome sotorasib resistance signals and enhance its antitumor effect in colorectal cancer cells. *Cancer Lett* 567: 216264, 2023

- 8) Parikh K, Banna G, Liu SV, et al: Drugging KRAS: current perspectives and state-of-art review. *J Hematol Onco* 15: 152, 2023
- 9) Ostrem JM, Peters U, Sos ML, et al: K-Ras (G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions. *Nature* 503: 548-551, 2013
- 10) Canon J, Rex K, Saiki AY, et al: The clinical KRAS (G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature* 575: 217-223, 2019
- 11) Hallin J, Engstrom LD, Hargis L, et al: The KRASG12C Inhibitor MRTX849 Provides Insight toward Therapeutic Susceptibility of KRAS-Mutant Cancers in Mouse Models and Patients *Cancer Discov* 10: 54-71, 2020
- 12) Troiani T, Napolitano S, Martini G, et al: Maintenance Treatment with Cetuximab and BAY86-9766 Increases Antitumor Efficacy of Irinotecan plus Cetuximab in Human Colorectal Cancer Xenograft Models. *Clin Cancer Res* 21: 4153-4164, 2015
- 13) Engelman JA, Chen L, Tan X, et al: Effective use of PI3K and MEK inhibitors to treat mutant Kras G12D and PIK3CA H1047R murine lung cancers. *Nat Med* 14: 1351-1356, 2008
- 14) Corcoran RB, Cheng KA, Hata AN, et al: Synthetic lethal interaction of combined BCL-XL and MEK inhibition promotes tumor regressions in KRAS mutant cancer models. *Cancer Cell* 23: 121-128, 2013
- 15) Russo M, Di Nicolantonio F, Bardelli A: Climbing RAS, the everest of oncogenes. *Cancer Discov* 4: 19-21, 2014
- 16) Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, et al: Contribution of MEK Inhibition to BRAF/MEK Inhibitor Combination Treatment of BRAF-Mutant Melanoma: Part 2 of the Randomized, Open-Label, Phase III COLUMBUS Trial. *J Clin Oncol*: JCO2202322, 2023
- 17) Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al: Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* 373: 726-736, 2015
- 18) Riely GJ, Smit EF, Ahn MJ, et al: Phase II, Open-Label Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAFV600-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 41: 3700-3711, 2023
- 19) Van Cutsem E, Taieb J, Yaeger R, et al: ANCHOR CRC: Results From a Single-Arm, Phase II Study of Encorafenib Plus Binimetinib and Cetuximab in Previously Untreated BRAFV600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 41: 2628-2637, 2023
- 20) Amodio V, Yaeger R, Arcella P, et al: EGFR Blockade Reverts Resistance to KRAS G12C Inhibition in Colorectal Cancer. *Cancer Discov* 10: 1129-1139, 2020
- 21) Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, et al: Adagrasib with or without Cetuximab in Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. *N Engl J Med* 388: 44-54, 2023
- 22) Ryan MB, Fece de la Cruz F, Phat S, et al: Vertical Pathway Inhibition Overcomes Adaptive Feedback Resistance to KRAS G12C Inhibition. *Clin Cancer Res* 26: 1633-1643, 2020
- 23) Wang X, Allen S, Blake JF, et al: Identification of MRTX1133, a Noncovalent, Potent, and Selective KRASG12D Inhibitor. *J Med Chem* 65: 3123-3133, 2022
- 24) Sakamoto K, Masutani T, Hirokawa T, et al: Generation of KS-58 as the first K-Ras (G12D)-inhibitory peptide presenting anti-cancer activity in vivo. *Sci Rep* 10: 21671, 2020
- 25) Sakamoto K, Qi Y, Miyako E: Nanoformulation of the K-Ras (G12D)-inhibitory peptide KS-58 suppresses colorectal and pancreatic cancer-derived tumors. *Sci Rep* 13: 518, 2023
- 26) Feng J, Hu Z, Xia X, et al: Feedback activation of EGFR/wild-type RAS signaling axis limits KRASG12D inhibitor efficacy in KRASG12D-mutated colorectal cancer. *Oncogene* 42: 1620-1633, 2023
- 27) Hofmann MH, Gmachl M, Ramharter J, et al: BI-3406, a Potent and Selective SOS1-KRAS Interaction Inhibitor, Is Effective in KRAS-Driven Cancers through Combined MEK Inhibition. *Cancer Discov* 11: 142-157, 2021

(R 5. 8. 25 受稿)