

## KRAS遺伝子に着目した 大腸癌治療の新たな展開

【テーマ文献①】 Singh A, Sweeney MF, Yu M, et al: TAK1 inhibition promotes apoptosis in KRAS-dependent colon cancers. Cell 148: 639-650, 2012

【テーマ文献②】 Shao DD, Xue W, Krall EB, et al: KRAS and YAP1 converge to regulate EMT and tumor survival. Cell 158: 171-184, 2014

准教授 教授 教授  
平木将之, 西村潤一, 山本浩文, 土岐祐一郎, 森 正樹

Masayuki HIRAKI

Junichi NISHIMURA

Hirofumi YAMAMOTO

Yuichiro DOKI

Masaki MORI

大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学

### Summary

**特** 定の遺伝子に対する分子標的治療薬の研究が進む中、さまざまなヒトの癌種で一般的に認められるKRAS変異は、いまだ治療抵抗性の大きな課題となっている。大腸癌においても、KRAS野生型大腸癌に対しては抗EGFR抗体が奏効するが、約4割に認めるRAS変異型の患者には治療効果が期待できないことが知られている。Singh Aらは、KRAS変異型大腸癌をKRAS依存性と非依存性大腸癌に分類し、KRAS依

存性大腸癌細胞株のメカニズムと治療標的となる新規遺伝子TAK1を同定した。また、Shao DDらは、ノックダウンしたKRASの働きをrescueするYAP1分子に注目し、新規標的分子の可能性を述べた。このようなKRAS変異型大腸癌における新たなメカニズムの解明と標的遺伝子の同定は、KRASの変異を指標とした現在のテーラーメイド治療に新たな可能性を示唆し、患者予後の改善が期待できる。

### Key words

> KRAS変異型大腸癌 > KRAS依存性 > TAK1 > YAP1

### はじめに

各種癌におけるさまざまなシグナル伝達経路の研究が進む中、転移性大腸癌に対しても新しい分子標的治療薬の開発が行われてきた。しかし、OPUS study (phase II) やCRYSTAL study (phase III) に対するretrospectiveの解析結果から、FOLFOX-4やFOLFIRIを用いた化学療法一次治療への抗上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor; EGFR)抗体の上乗せ効果は、KRAS野生型大腸癌患者の予後延長には寄与するが、KRAS変異型患者ではその効果がないことが示された<sup>1)2)</sup>。それゆえ、

大腸癌の約4割を占めるRAS変異型患者(KRAS変異34.6%, NRAS変異3.7%, HRAS変異0.2%(COSMICデータベース))に対しては、現在有効な治療薬は開発されておらず、化学療法治療に難渋するケースが多い。これまでKRAS変異型大腸癌に対する治療戦略として、活性化KRASを薬理的に抑制する試みやgenome-wide shRNAスクリーニングによる標的遺伝子の同定、KRAS下流分子に対する阻害剤を用いた臨床試験も数多く行われてきたが、実臨床応用まで至っていないのが現状である。本稿では、最近の2編の論文内容を中心にKRAS変異型大腸癌の新たな機序の解析と、新規治療の展望について解説する。