

KRAS^{G12C}阻害剤に対する腫瘍微小環境由来耐性メカニズムの解明

千葉工業大学 富田真広

1.研究背景

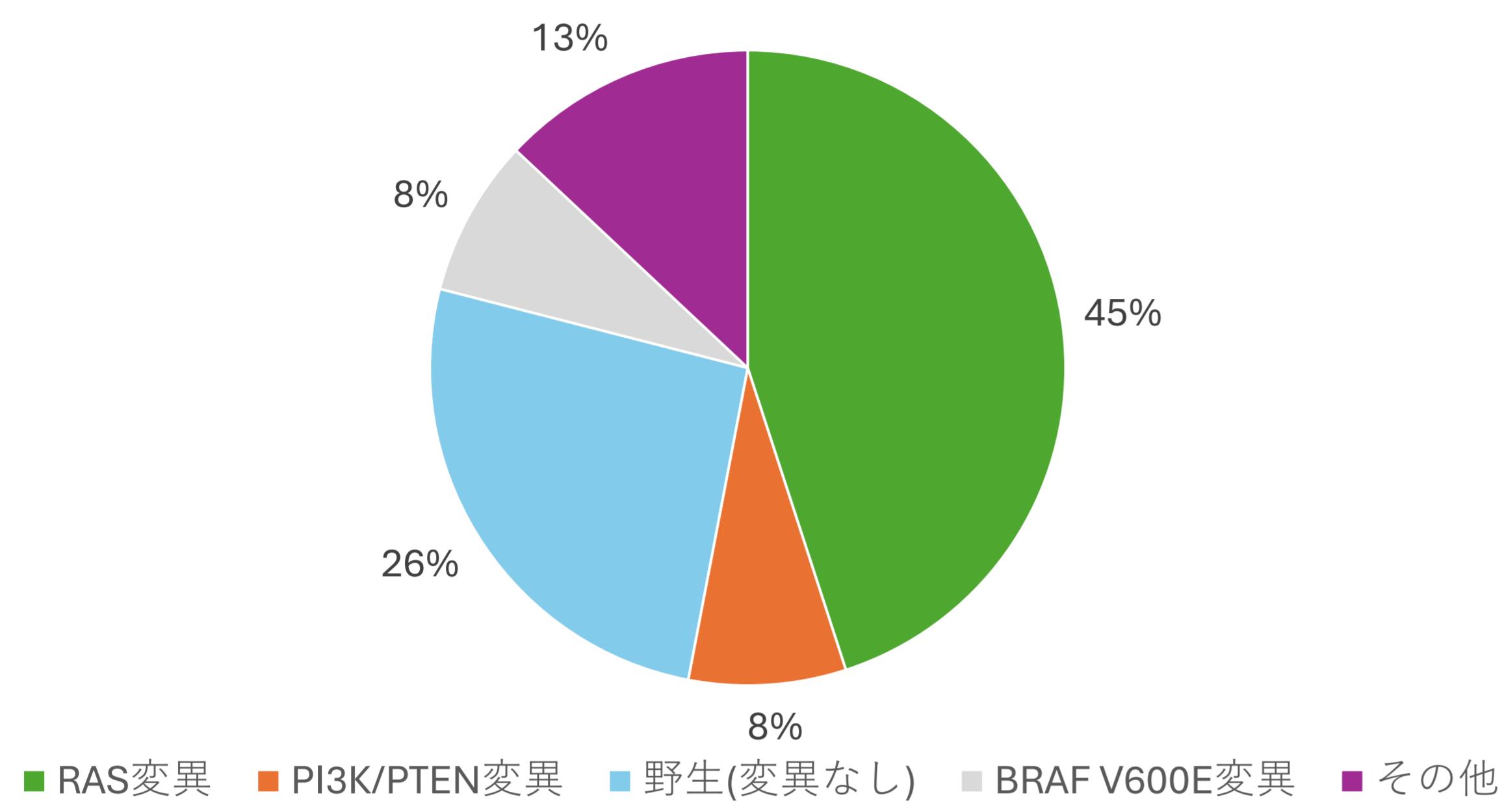


図1 大腸がんの遺伝子異常割合

参考 一般社団法人 日本校門学会 がんゲノム医療とは

・KRAS阻害剤の課題

- ・大腸がんに対し、単剤での効果が低い。
- ・KRASを止めてても、他の野生型RAS(NRAS, HRAS)が活性化し、がんの増殖が止まらない。
→野生型RASを介した増殖シグナルの再活性化

・Adagrasib($C_{32}H_{35}ClFN_7O_2$)

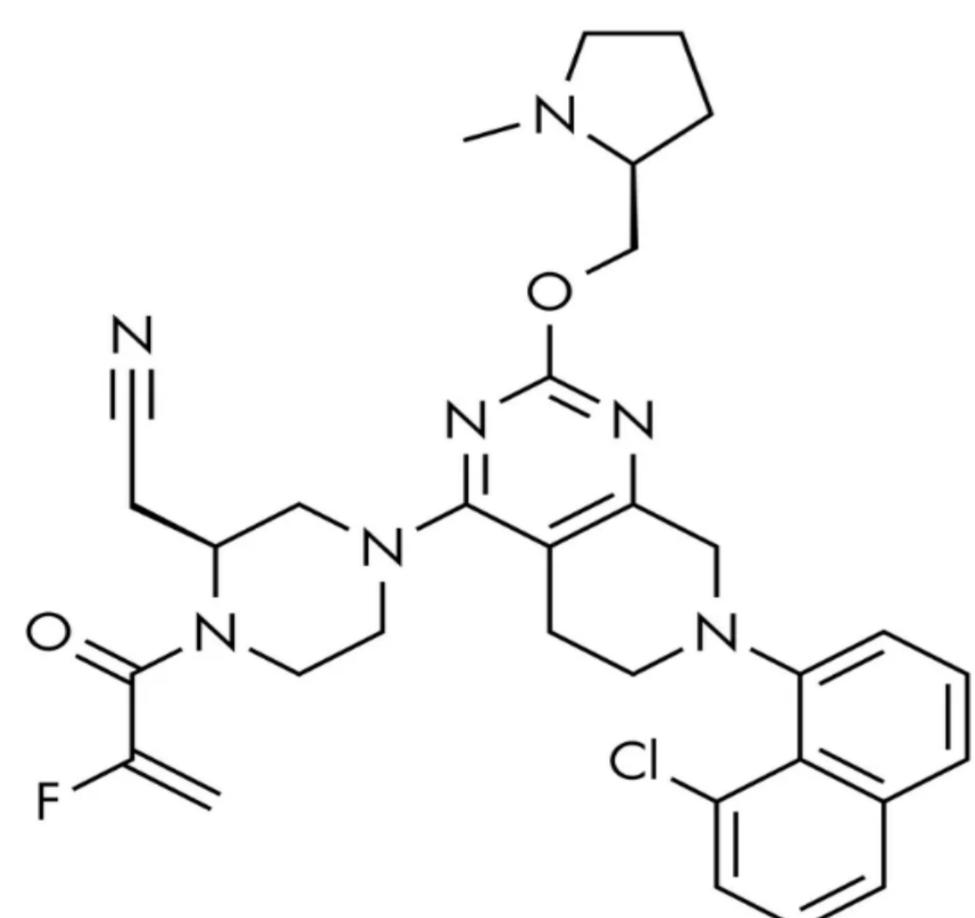


図2 Adagrasib化学式

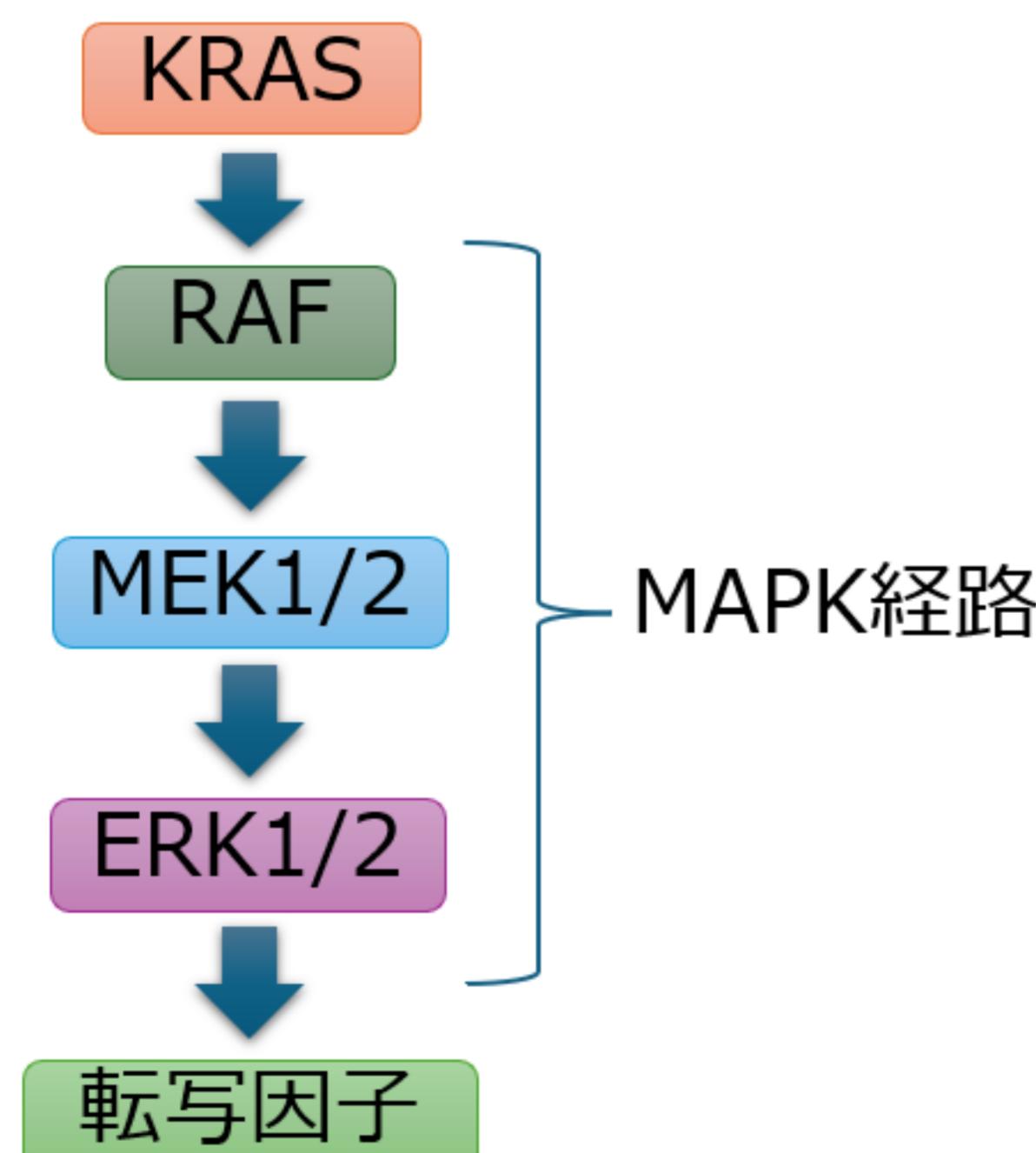


図3 MAPK経路

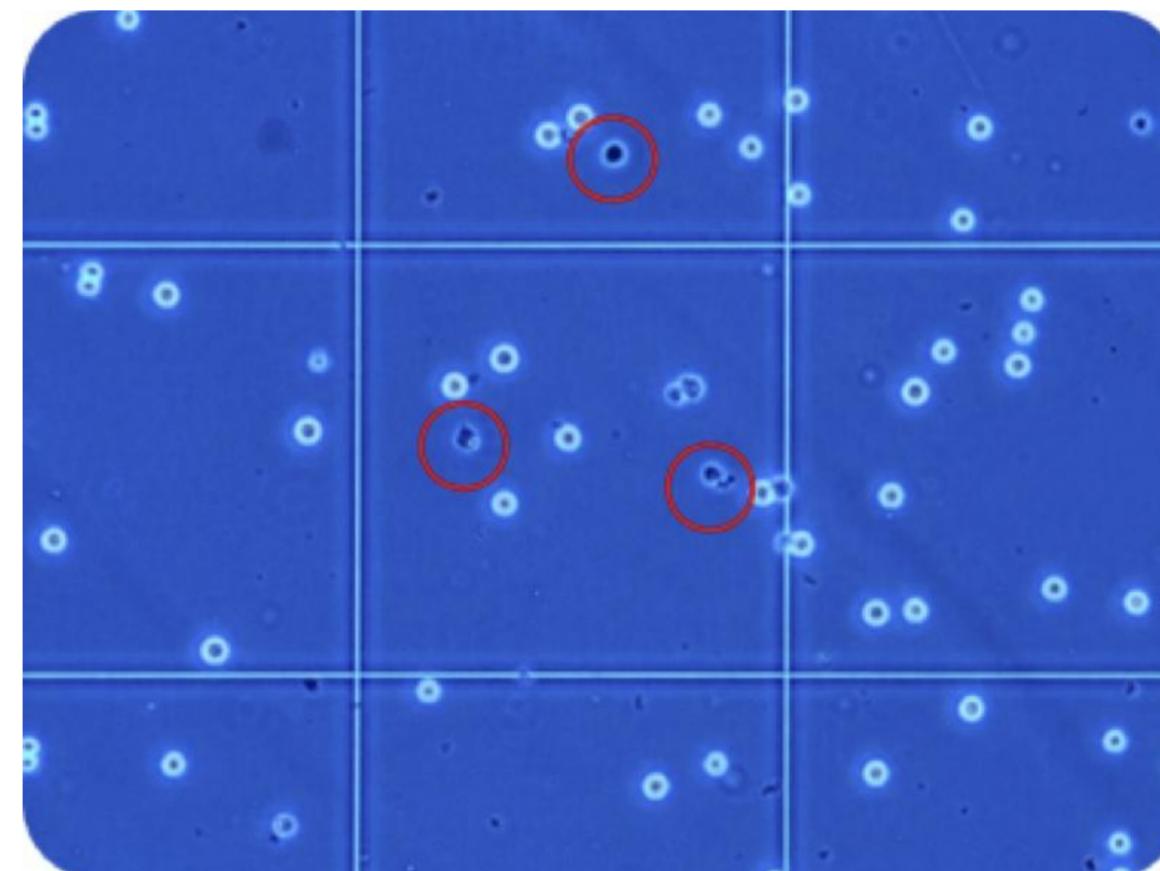
2.目的

KRAS変異細胞におけるMYCに着目し、KRAS阻害剤投与後のMYC発現の変化がMAPK経路の再活性化に与える影響を遺伝子レベル及び、タンパク質レベルで解析することを目的とする。

3.方法

1.COLO205細胞(ヒト大腸癌由来細胞株)の細胞培養実験

トリパンブルー染色法



赤丸:死細胞

図4 トリパンブルー染色法の計測法

参考 細胞材料開発室

4.結果

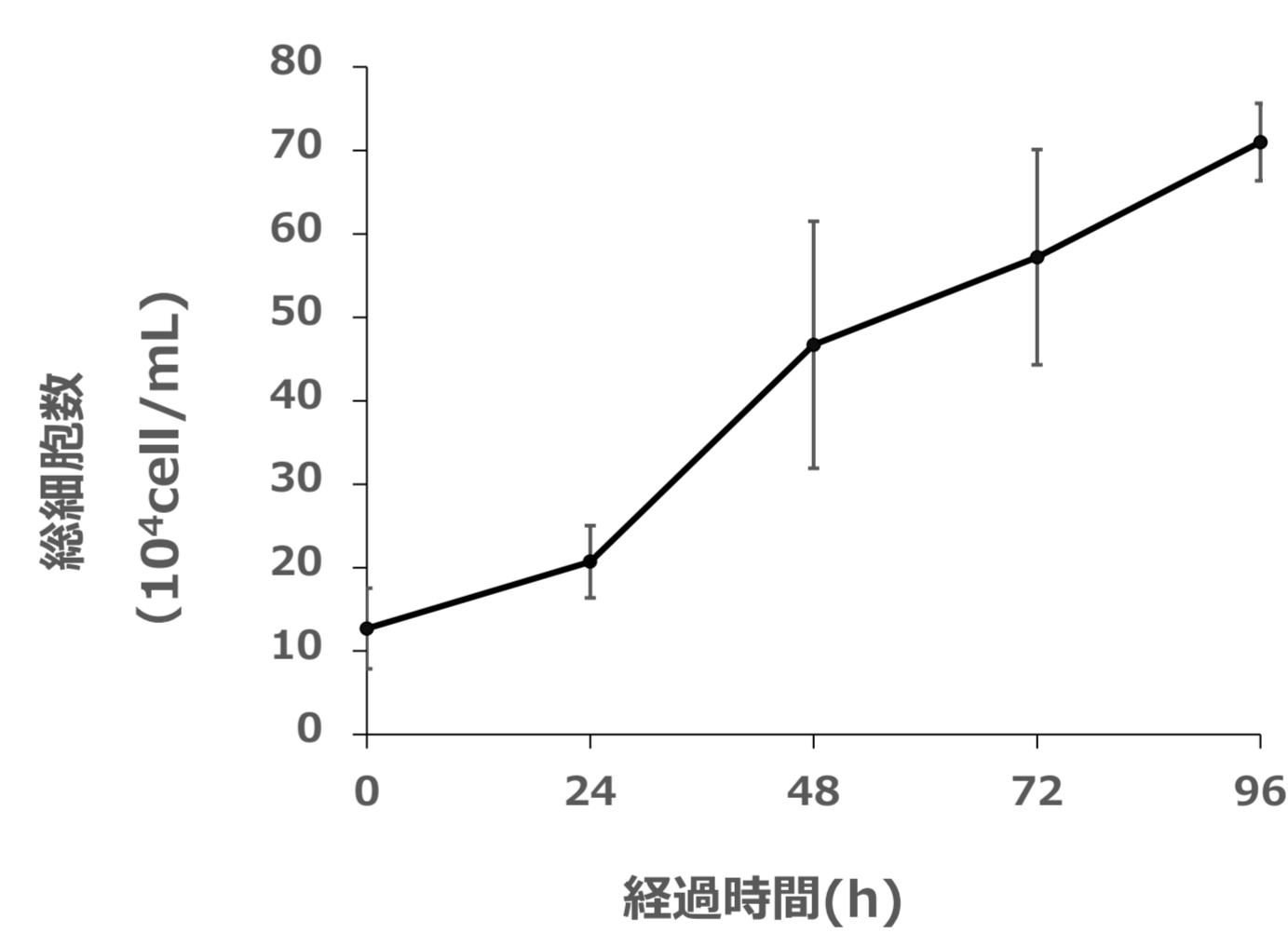


図5 総細胞数の経時変化

→ 細胞数が約5倍に増加、安定した増殖能を示した

5.結論・今後の予定

COLO205細胞の安定した細胞増殖能を確認することができた。

今後は、COLO205細胞にKRAS^{G12C}阻害剤を添加し細胞株に対する50%細胞毒性であるCC50を検討する。その後、KRAS阻害後のMYCのmRNAやタンパク質の発現量を定量する予定である。