

# KRAS<sup>G12C</sup> 阻害剤に対する大腸がんの 腫瘍微小環境由来耐性メカニズム解明

SATテクノロジー・ショーケース2026

## ■ はじめに

大腸がんは、日本で患者数の多いがんの一つで死亡率も高く、女性では死亡原因の第1位、男性では第3位となっている。そのため、新たな治療戦略の開発などが求められている。

がん遺伝子のひとつである KRAS 遺伝子は、細胞増殖を促進するシグナルを細胞内で伝達する役割を担っている。大腸がんでは全症例の約 40%という極めて高い頻度でこの遺伝子に変異が起こる。変異が起こると、無秩序な細胞増殖のシグナルを出し続けるため、多くの薬剤に対する治療抵抗性の原因となる。KRAS に対する阻害剤が開発されたが、大腸がんでの奏効率は低い傾向にある。その理由として、KRAS 阻害後、細胞増殖のシグナルを伝える経路が別のものに切り替わることで、耐性を獲得していると考えられている。しかし、薬剤投与後の耐性を獲得する過程で、腫瘍微小環境がどのように変化し、耐性を誘導するのかについては解明されていない。

本研究では、がん細胞が薬剤耐性を獲得する前後で腫瘍微小環境の変化を細胞数や細胞の形態、シグナル伝達経路等を解明し、KRAS 変異をもつ大腸がん腫瘍微小環境における KRAS 阻害剤の耐性獲得に関与する中心的な細胞集団と、その分子メカニズムを明らかにすることを目的とした。特に細胞の DNA 損傷応答において中心的役割を担う、腫瘍抑制遺伝子である p53 タンパク質に注目し、解析を行った。P53 は変異が起きると、細胞周期が止まらなくなることや、アポトーシスが起きず異常細胞が生き残るなど、がんがさらなる悪性化や転移性を獲得しやすくなることが報告されている。

## ■ 活動内容

### 1. 細胞培養実験

本実験では、ヒト大腸がん患者から樹立された COLO205 を用いて薬剤耐性株の作製に必要な細胞数 ( $1 \times 10^6$  cells/mL) まで増殖させ、どのくらいの日数で増殖するのか実験を行った。RPMI1640に10%FBS、1%ペニシリン/ストレプトマイシンを加えた培地を使用し、37°C、5%二酸化炭素の環境下にあるインキュベーターで培養した。

結果を図1に示す。結果として時間依存的に増殖し、24 時間後までは緩やかに、24 時間後から 48 時間後までは急速に増殖速度が上昇した。48 時間後には、約 3 倍に増えており、目的の細胞数まで増殖していることを示している。

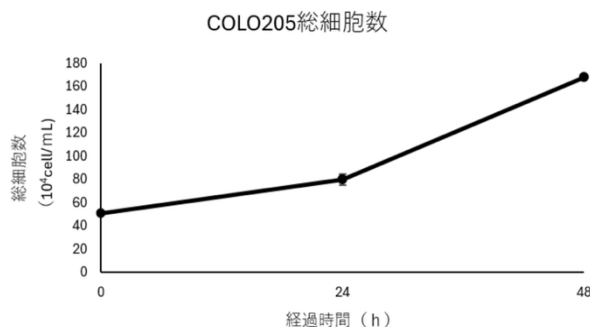


図1 COLO205 総細胞数の経時変化

## ■ 今後の展望

COLO205 の、KRAS<sup>G12C</sup> 阻害剤である Adagrasib に対する IC<sub>50</sub> を測定し、Adagrasib に対する薬剤耐性細胞株を作製する。その後、p53 タンパク質の発現や変異が起きているかをコントロール群と比較し観察する。

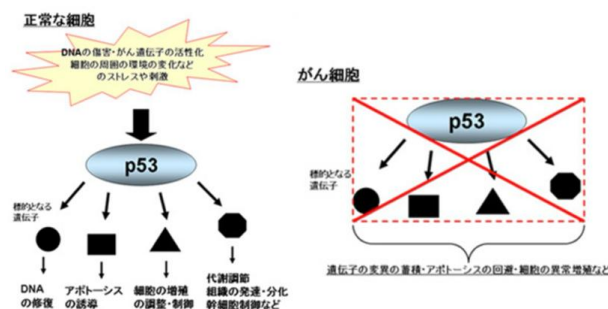


図2 p53 タンパク質の役割とがん細胞中での働きの変化

代表発表者 富田 真広(とみた まひろ)  
所 属 千葉工業大学 先進工学部生命科学科  
遺伝子制御学研究室  
問合せ先 〒275-0016 千葉県習志野市津田沼 2-17-1  
TEL:047-478-0414

■キーワード: (1) 大腸がん  
(2) 腫瘍微小環境  
(3) KRAS 遺伝子