



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	KRAS変異肺がんの治療抵抗性克服を目指した新規分子標的併用療法の開発 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	山本, 岳
Description	配架番号 : 2927
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16435号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95570
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	YAMAMOTO_Gaku_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 山本 岳

	主査	教授	園下	将大
審査担当者	副査	教授	木下	一郎
	副査	准教授	藤岡	優子

学 位 論 文 題 名

KRAS 変異肺がんの治療抵抗性克服を目指した新規分子標的併用療法の開発

(Targeting WEE1 to improve the therapy of *KRAS*^{G12C} mutant non-small cell lung cancer)

申請者は、大規模化合物ライブラリーを用いたハイスループットスクリーニングにより、*KRAS*G12C 阻害薬である sotorasib の増殖抑制効果を高める新規併用化合物として、WEE1 阻害薬 adavosertib を新規に同定した。本研究で、sotorasib と adavosertib の併用が MCL-1 の発現を低下させ、アポトーシスを促進し、幅広い *KRAS*G12C 変異非小細胞肺癌細胞株において相乗的な増殖抑制効果を示すことが明らかとなった。また、複数の異種移植モデルにおいても、併用療法の抗腫瘍効果が認められることを示した。さらに、WEE1 の過剰発現が sotorasib 耐性を引き起こすことを示し、WEE1 が MCL-1 発現増加を介して耐性に寄与している可能性を示唆した。以上の研究結果に基づき申請者は、*KRAS* 阻害薬と WEE1 阻害薬の併用が治療抵抗性克服の新たなアプローチとなり得ると結論した。

審査にあたり、まず副査の木下教授より、*KRAS* と WEE1 の生物学的な関連性について質問があった。申請者は、*KRAS* と WEE1 の間にシグナル経路としての直接的なクロストークはないものの、*KRAS* による腫瘍性複製ストレスに応答する役割として WEE1 が重要な役割を果たしている可能性がある」と回答した。続いて、*KRAS* 以外のがん遺伝子を標的とした分子標的薬でも WEE1 阻害剤との併用でも効果が得られるのかとの質問があった。申請者は、予備的な検討にとどまるものの、EGFR 変異などの *KRAS* 以外のドライバー遺伝子変異モデルでも同様の結果が観察されることを確認しており、今後さらなる検討の余地があると回答した。また、臨床応用に向けた今後の方策についての質問があった。申請者は、本研究で得た WEE1 が *KRAS* 阻害薬の耐性を招来する可能性について、臨床検体を用いた解析を行いたいと回答した。具体的には、治療前患者検体の免疫組織化学染色等で WEE1 や MCL-1 の腫瘍内タンパク質発現と、sotorasib の治療効果に相関があるかについて解析することを検討していると回答した。

副査の藤岡准教授からは、WEE1 過剰発現が sotorasib 耐性を引き起こす機序の質問があり、申請者は、いまだ検討できておらず今後の課題であると回答した。仮説として、sotorasib などのドライバー遺伝子変異を標的とした分子標的治療薬による増殖シグナルの阻害が、がん細胞の染色体不安定性ストレスを誘導し、それらに対する生存応答として

Aurora kinase や WEE1 などの M 期に関連するチェックポイントキナーゼの発現が寄与している可能性を挙げた。また、WEE1 の下流として MCL-1 が機能するのであれば、MCL-1 阻害薬でも代替可能なのかとの質問があった。申請者は、MCL-1 阻害薬は心毒性や角膜毒性など臨床における毒性が懸念されることや、MCL-1 以外にも影響を与える WEE1 阻害薬の広範な作用スペクトラムを優位性として挙げた。続く sotorasib と Aurora kinase 阻害剤 adavosertib の併用が腫瘍微小環境に及ぼす影響について検討する予定があるかという質問については、sotorasib が腫瘍免疫応答を活性化させる可能性が示唆されていることから、sotorasib と adavosertib の組み合わせについても同様、もしくはさらなる効果増強を見込める可能性があるかと回答した。その上で、KRAS 変異肺癌の syngeneic mouse model を用いた解析を検討したいと回答した。

最後に主査の園下教授から、本研究でキナーゼライブラリーをスクリーニングに用いた理由について質問があった。申請者は、本研究では sotorasib の新規併用パートナーを探索するだけでなく、KRAS 阻害薬耐性に関連する新規シグナル経路を探索する目的もあったため、キナーゼ阻害剤に特化したライブラリーを用いることでシグナル機構の詳細な解析につながると考えた旨回答した。また、Double thymidine block 処理後の細胞周期の個々の変化に差が大きいという指摘については、この処理自体の実験的制約と捉えていると回答した。MCL-1 阻害剤の作用機序に関する質問については、MCL-1 阻害剤が MCL-1 の BH3 ドメインに結合することで、Bax や Bak と MCL-1 の相互作用を阻害し、ミトコンドリア外膜上での Bax/Bak 複合体形成を促進しアポトーシスを誘導すると述べた。また、先行研究との差別化について質問があった。申請者は、同定した併用療法が TP53 変異の有無を問わず広範に有効性を示す点、KRAS 阻害薬と WEE1 阻害薬の新規作用機序を解明した点、そして WEE1 が KRAS 阻害薬耐性に関与する可能性を発見した点で、本研究が新規性と優位性を有していると説明した。

本論文は、肺がんにおける KRASG12C 阻害薬の治療効果を増強する手段として WEE1 阻害剤の併用が有効であることを示し、その詳細な作用機序も解明した点において評価され、今後の治療応用への寄与が期待される。審査員一同は、これらの成果を評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。