学会賞受賞記念講演

2026年11月21日(土) 13:30 ~ 13:40 | 第1会場（2F コンベンションホール1）

学会賞受賞記念講演

司会：山本 聖一郎（東海大学医学部消化器外科）

[AL] YAP-Syndecan-1軸の標的化による消化器癌におけるKRAS標的治療獲得耐性の克服

[1]竹田 充伸, [2]Haoqiang Ying, [3]Scott Kopetz, [4]Wantong Yao (1. 大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科学, 2. テキサス大学MDアンダーソンがんセンター分子細胞腫瘍学部門, 3. テキサス大学MDアンダーソンがんセンター消化器腫瘍内科, 4. テキサス大学MDアンダーソンがんセンタートランスレーショナル分子病理学部門)

KRAS変異は大腸癌の約40%に認められる主要なドライバー変異である。近年、KRAS G12C阻害薬が臨床導入されたが、多くの症例で早期に耐性が生じる。われわれは、KRASを遮断された腫瘍細胞が、どのように増殖シグナルと栄養供給を回復して生き残るのかに着目し、その耐性機構の解明と治療標的の探索を行った。

大腸癌・膵癌細胞株、KRAS G12C阻害薬耐性株、遺伝子改変マウスおよび大腸癌patient-derived xenograft（PDX）を用いて解析した。その結果、細胞膜プロテオグリカンsyndecan-1（SDC1）の膜発現はKRAS阻害直後に低下するものの、耐性獲得に伴って再び上昇することを見出した。この変化は転写量の増加によるものではなく、YAP1の活性化によってARF6-GAPが抑制され、再活性化したARF6がSDC1を細胞膜へ再局在させる機構によるものであった。膜上に回復したSDC1は、EGFR、MET、HER2、IGF1Rなど複数の受容体型チロシンキナーゼを同時に活性化するとともに、マクロピノサイトーシスによる栄養獲得を維持し、腫瘍細胞のKRAS非依存性生存を可能にしていた。

SDC1またはYAP1を抑制すると、耐性細胞のクローン形成能と腫瘍形成能は著明に低下した。さらに、YAP1アンチセンスオリゴヌクレオチドとKRAS G12C阻害薬の併用により、耐性大腸癌PDXにおけるSDC1の膜発現とRTK–AKTシグナルが抑制され、明らかな毒性を伴わずに腫瘍の増殖停止または退縮が得られた。この機構はKRAS G12D阻害薬耐性モデルでも再現された。

本研究により、YAP1–SDC1軸がシグナル再活性化と栄養獲得を統合するKRAS標的治療耐性の中核機構であることを示した。本講演では、外科医として直面する治療抵抗性という臨床課題から出発した本研究の成果と、難治性大腸癌に対する新たな治療開発への展望を述べる。

©一般社団法人 日本大腸肛門病学会