News Release

令和７年１２月２５日

各報道機関文教担当記者　　様

膵臓がんの新規治療法を開発
―がん細胞を選択的に老化させ、セノライシスで殺す―

金沢大学がん進展制御研究所の髙橋智聡教授、張園園博士課程大学院生、河野晋助教、城村由和教授、後藤典子教授、金沢大学疾患モデル総合研究センター大黒多希子教授、東京大学大学院医学系研究科の山田泰広教授らの共同研究グループは、**膵臓がんに対する新しい治療法の開発に成功しました。**

ほぼ全ての膵臓がん発症の引き金（ドライバー変異）となるのが、KRAS がん遺伝子の変異です。この変異にはさまざまなパターンがあります。それらさまざまな変異 KRAS タンパク質に対して、その働きを阻害する薬剤が開発されていますが、現在臨床の現場において使用されているのは、G12C というタイプの変異を持つがんにのみ有効な薬剤です。ところが、膵臓がんにおいて G12C 変異は非常にまれであり、さらに、G12C 変異膵臓がんの患者さんに KRASG12C 阻害剤を投与しても、その効果は従来の化学療法などと比べて大差がなく、著効した場合であっても、一定期間後に薬剤耐性が現れることが頻繁にあります。一般に、ドライバー変異タンパク質を直接阻害する治療は、しばしば強固な抵抗性を誘導しやすいことが知られています。そのため、ドライバー変異タンパク質を迂回しつつその直接阻害と同程度の効果のある治療法の開発が望まれています。

本研究では、ともに保険適用のある CDK4/6 阻害剤と抗 EGF 受容体抗体の組み合わせによって、KRAS 変異を持つ膵臓がんに対し、効率的な治療効果を示すことを明らかにしました。

本研究成果は、2025 年 12 月 18 日 23 時（日本時間）に英誌『*Cell Death and Differentiation*』（Springer Nature 社）　のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

RAS から RB1 へ

変異により高度に活性化した KRAS タンパク質は、主に RAF、MAPK、ERK といったシグナル伝達タンパク質を順番に活性化することによって Cyclin D1 というタンパク質をコードした遺伝子の転写を亢進します。Cyclin D1 は Cyclin-dependent kinase 4 あるいは 6 （CDK4/6）と複合体を形成し、さまざまな基質タンパク質をリン酸化します。このような基質のなかで最も重要なのが、RB1 というがんを抑制するタンパク質です。RB1 は E2F ファミリー転写因子群のいくつかと複合体を形成し、細胞周期の進行を制御します。Cyclin D1- CDK4/6 複合体が RB1 に 14 箇所あるリン酸化可能アミノ酸のうちひとつをリン酸化すると（モノリン酸化）、次に Cyclin E -CDK2 複合体などが残り 13 箇所をリン酸化し、RB1 が細胞周期進行を抑制する働きが失われます。つまり、KRAS の異常な活性化は RB1 の働きを高度に抑制します（Peeper ら Nature 386: 177-181, 1997）。

RB1 から RAS へ

一方、髙橋らは RB1 が KRAS の働きを抑制する経路にも注目してきました。この経路は、もともと、ノーベル賞を受賞した Horvitz 博士らの線虫の研究からヒントを得た Ewen 博士らが提唱し、生化学的および遺伝学的な証拠を示していました（Lee ら *MCB* 19: 7724-7732, 1999; 髙橋ら *MCB* 23: 5256-5268, 2003; *MCB* 24: 10406-10415, 2004）。KRAS は合成された直後は細胞質にいますが、このままでは活性化できません。イソプレニル化という翻訳後修飾を経てゴルジ体に運ばれ、活性化されます。RB1 が活性化すると、このイソプレニル化が抑制され、KRAS の活性化を阻害します。つまり、活性化 KRAS は RB1 の働きを抑制し、反対に、活性化した RB1 は KRAS の働きを抑制するという相互抑制が働くことが報告されています（髙橋ら *Nature Genetics* 38: 113-128, 2006; *Cancer Cell* 15:255-269, 2009）（図 1）。

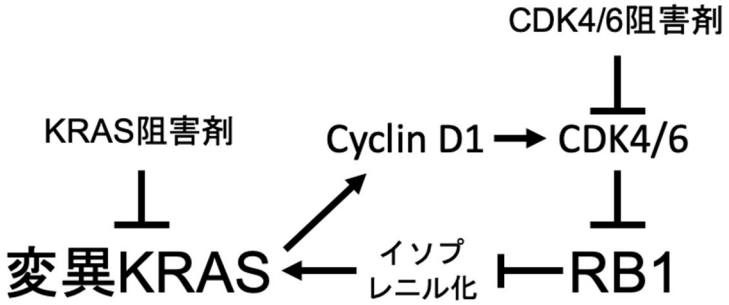

図 1　変異 KRAS と RB1 の相互抑制的関係

膵がんにおける RB1 変異

RB1 と KRAS の相互抑制的関係から、がんではどちらか一方の不活性化か活性化変異があれば十分と予想しました。事実、KRAS 変異が圧倒的多数である膵臓がんにおいては、RB1 の不活性化変異は非常にまれです。つまり、膵臓がんのほぼ全例において RB1

は野生型（正常）であり、この働きを促進するチャンスが大きく、かつ、それによってKRAS 活性の抑制も期待できると考えました。

CDK4/6 阻害剤

そこで研究グループが注目したのは、ホルモン受容体陽性・HER2 陰性の進行乳がんなどに保険適用が認められている CDK4/6 阻害剤です。この薬剤は、Cyclin D1 と複合体を形成し RB1 のモノリン酸化を行う CDK4/6 の活性を阻害するため、RB1 の無リン酸化状態を長く保ちます。このことは細胞にとって大きなストレスなので、細胞死が誘導されます。早速膵臓がんに対して CDK4/6 阻害剤単独の効果を調べましたが、細胞老化は効率的に誘導されるものの、細胞死は治療に十分なレベルではありませんでした。乳がん治療の場合、CDK4/6 阻害剤は必ずエストロゲン受容体の働きを阻害する薬剤と併用で使用されます。膵臓がん治療の場合でも、何らかの薬剤との併用が必要と考えられました。

【研究成果の概要】

本研究グループは、CDK4/6 阻害剤の働きを模した恒常的活性化型 RB1 変異体を、任意のタイミングで誘導できる実験系を構築しました。この系をもちいて、RB1 活性化時に膵臓がん細胞を殺傷する化合物をスクリーニングした結果、ERK 阻害剤を見出しました。CDK4/6 阻害剤を膵臓がん細胞に作用させると、予想通り変異 KRAS の活性は抑制されます。ERK は KRAS の下流ですので、活性が低下すると考えられました。しかし、驚いたことに、その活性は経時的に上昇しました。つまり、ERK 阻害剤は有効に働くのですが、この機序が何なのかを解明することに深く注力しました。

解析の結果、まず、ERK を活性化するシグナル伝達経路をどんどん上流にたどると、EGF という細胞増殖を促すホルモン（リガンド）の受容体（EGFR）の活性化が、CDK4/6 阻害剤処理直後から亢進する事が分かりました。次に、EGFR を刺激するリガンド群の発現を調べたところ、細胞老化に伴って産生の上昇する事が知られている EGFR リガンド群が上昇することを確認しました。CDK4/6 阻害剤処理を模した恒常的活性化型 RB1 変異体を発現誘導した細胞の培養液（上清）には、EGFR リガンド群が大量に分泌されていることが判明しました。これは細胞老化随伴分泌現象（Senescence-associated seretory phenotype: SASP）といって、老化した細胞からさまざまな分泌性因子が放出され、老化細胞自身あるいは周辺細胞にさまざまな影響を与えるものです。CDK4/6 阻害剤は、SASP を介して EGFR リガンド群の産生を増やし、これが EGFR と下流の ERK などを、恐らくは RAS 非依存的に活性化することによって、BCL2 や NF-κB などの細胞生存シグナルを活性化、その結果、膵臓がん細胞は CDK4/6 阻害剤による細胞死に抵抗する、と結論しました。

では、どうやって、膵臓がんを治すか。ERK 阻害剤は現在臨床で使用されていません。しかし、EGFR を阻害する薬剤は非常に沢山のものが保険適用されています。そこで、

CDK4/6 阻害剤と EGFR 阻害薬ゲフィチニブあるいは抗体薬セツキシマブとの併用をそれぞれ試験すると、培養細胞だけでなく、マウス（ヒトの膵臓がんを移植した免疫不全マウスおよび遺伝子組換えによって膵臓がんを自然発症するマウス）においても、良好な治療効果を示しました。

さらに、併用療法の過程において、膵臓がん細胞がどのような道程を経て死を迎えるのかを観察した結果、まず膵臓がん細胞が CDK4/6 阻害剤に依存した細胞老化を起こし、老化した細胞において EGFR を阻害すると細胞死が誘導される事が分かりました。この老化細胞を選択的に除去する手法は「セノライシス（senolysis）」と呼ばれます（図 2）。なお、この現象は、EGFR 阻害剤を先に投与し、その後 CDK4/6 阻害剤を投与しても現れませんでした。したがって、実際の治療においては、CDK4/6 阻害剤を先に投与し、続いて EGFR 阻害薬を投与する順序が重要であると考えられます。

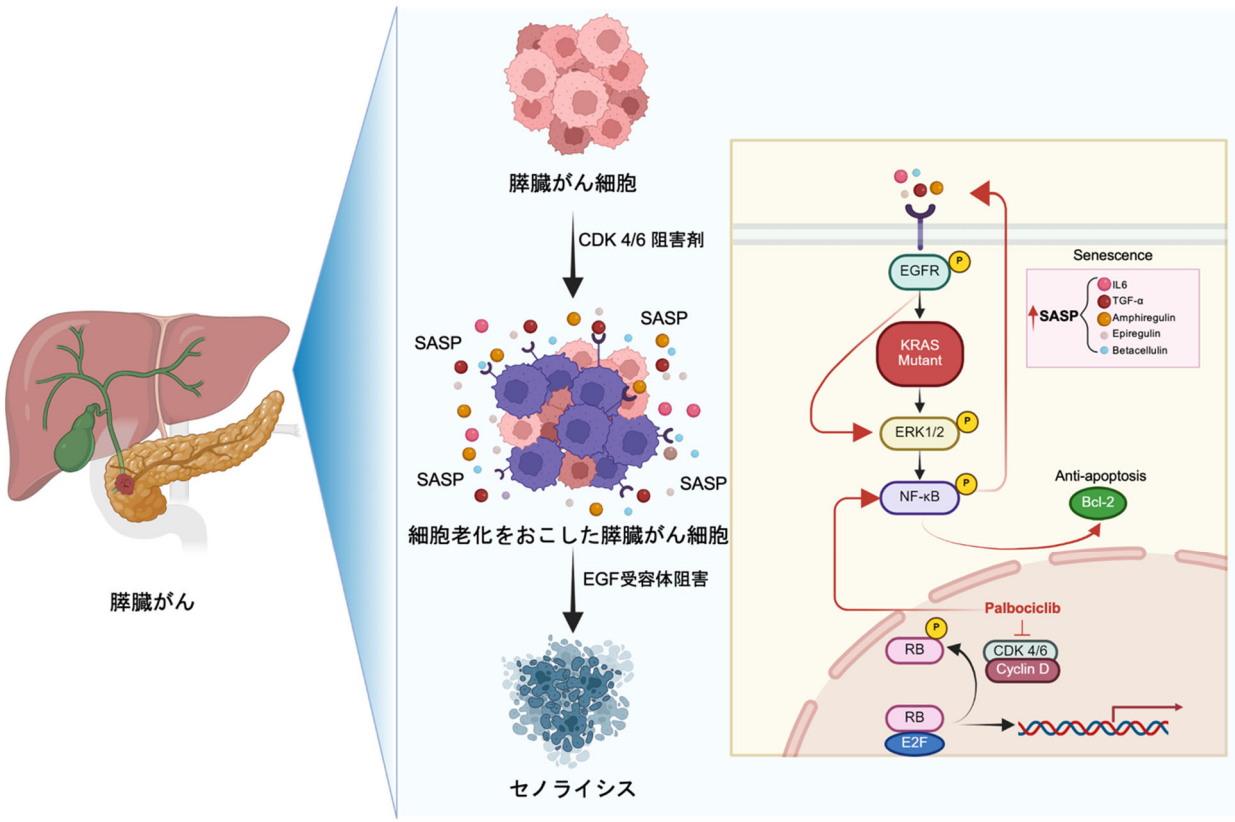

図２　本論文が提示する CDK4/6 阻害剤と EGF 受容体阻害併用療法のメカニズム

この併用療法で懸念されたのは、CDK4/6 阻害剤の投与によって正常細胞にも細胞老化が起こり、続いて EGFR の阻害によって細胞死が誘導されてしまうのではということでした。そこで本研究グループは、細胞老化に伴い発現が上昇することが知られている p16 タンパク質をコードする遺伝子の働きを追跡できるマウスに、CDK4/6 阻害剤を投与しました。その結果、正常細胞では、p16 発現の上昇は観察されませんでした。

【今後の展開】

EGFR 阻害薬は、通常、EGFR 遺伝子に変異のあるがんを発症した患者さんにのみ投与されますので、EGFR が正常な患者さんに投与することはまずありません。しかし、抗 EGFR 抗体薬は EGFR が正常であっても投与可能です。そこで、本研究グループは、CDK4/6 阻害剤と抗 EGFR 抗体薬を併用する治療法を提案しました。CDK4/6 阻害剤は、これまで多くのがん種で臨床試験が行われてきましたが、単独投与では十分な効果がで得られませんでした。しかし今回、さまざまな分子生物学的検討によって提示された併用療法の作用機序や Proof of concept （POC；概念実証）は、膵臓がんだけでなく、さまざまな難治性がんに対して CDK4/6 阻害剤の適応拡大を可能にするものです。既存薬の組み合わせであるためで、医師主導の臨床治験への参入が広く進むことが期待されます。

【掲載論文】

雑誌名：*Cell Death and Differentiation*

論文名： Deprivation of EGFR signal causes senolysis in PDAC with CDK4/6 inhibition
（EGFR シグナル抑制は CDK4/6 阻害剤によって細胞老化を引き起こした膵臓がん細胞をセノライシスによって除去する）

著者名：Yuanyuan Zhang[1], Susumu Kohno[1], Keqi Gao[2], Mahadi Hasan[3], Tomohisa Baba[2], Zixue Zhang[1,2], Nao Sankoda[4], Hai Yu[1], Junjian Pan[1], Noriko Gotoh[5], Makoto Nakanishi[6], Yasuhiro Yamada[4], Jindan Sheng[1,7,8,9], Takiko Daikoku[3], Yoshikazu Johmura[2] and Chiaki Takahashi[1,*]
（張園園、河野晋，高科奇、Mahadi Hasan、馬場智久、張子雪、三小田直、余海、藩俊堅、後藤典子、中西真、山田泰宏、盛金丹、大黒多希子、城村由和、髙橋智聡）
*Corresponding author

[1] Division of Oncology and Molecular Biology, Cancer Research Institute, Kanazawa University

[2] Division of Cancer and Senescence Biology, Cancer Research Institute, Kanazawa University,

[3] Division of Animal Disease Model, Research Center for Experimental Modeling of Human Disease

[4] Department of Molecular Pathology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

[5] Division of Cancer Cell Biology, Cancer Research Institute, Kanazawa University

[6] Division of Cancer Cell Biology, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo,

[7] Maternal-Fetal Medicine and Gynecologic Oncology, Shanghai First Maternity and Infant Hospital, School of Medicine, Tongji University

[8] Department of Gynecology, Shanghai First Maternity and Infant Hospital, School of Medicine, Tongji University

[9] Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School

掲載日時：2025 年 12 月 18 日 23 時（日本時間）にオンライン版に掲載

DOI：10.1038/s41418-025-01634-0

URL：https://www.nature.com/articles/s41418-025-01634-0

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学がん進展制御研究所　教授

髙橋　智聡（たかはし　ちあき）

TEL：076-264-6750

E-mail：chtakaha@staff.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学医薬保健系事務部薬学・がん研支援課企画総務係

松村　晃（まつむら　あきら）

TEL：076-234-6858

E-mail：y-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp