

### 三医会賞（医学研究部門）

氏名（年齢） 小林 祥久（39歳）

所属・職名 国立がん研究センター研究所分子病理分野・研究員

### 受賞の感想と今後の抱負

この度は三医会賞を賜りまして大変光栄に存じます。呼吸器外科医を辞めて研究者としての道を歩み始めたばかりの身であり、本賞を頂けたことはこの先のキャリアへの大きな励みになります。がんの根治を目指して、臨床医の視点を持ちながらもなるべく深く生物学的機序に迫り、患者さんの治療に貢献できるよう精進する所存です。

### 医学研究テーマ

「肺がんの薬剤耐性と発がん機構」

### 研究の概要と将来展望

肺がんは最も死亡者の多いがん種であり、日本だけで年間7万人以上が亡くなっている。日本人肺腺がんの半数を占めるEGFR変異がんについて、呼吸器外科医の立場からCT画像所見「すりガラス陰影」の増大と発がん遺伝子変異の関連（2013 J Thorac Oncol、2014 Lung Cancer、2015 Ann Oncol）や、EGFR変異の種類に応じたEGFR阻害剤の使い分けと薬剤耐性機序の研究（2015 Clin Cancer Res、2017 Mol Cancer Ther、2018 J Thorac Oncol）に取り組んできた。

KRAS/NRAS/HRASを含むRASは最多の発がん遺伝子ファミリーであり、全がん種の約3割で変異が見つかる。KRASの変異は、EGFR阻害剤に対する薬剤耐性機序の一つとしても近年報告されてきた。今回、CRISPRゲノム編集技術を薬剤耐性研究のモデル作りに応用してきた中で（2020 Clin Cancer Res、2022 Nat Commun）、EGFR肺がん細胞株に複数のKRAS変異を起こしてその薬剤耐性機序としての役割を調べた。KRASのG12C、G12D、A146T変異は予想通り薬剤耐性を起こしたが、Q61Kは予想外に全く耐性とならなかった。KRASのQ61Kはよく知られた発がん変異であり、実際に薬剤耐性となった肺がん患者さんの検体からもQ61K変異は検出されたため、耐性にならないという結果はこれらに矛盾するネガティブデータであった。しかし、固定概念にとらわれず、約千個にのぼるシングルセルクローンのデータに加え、別の角度から細胞集団全体を経時的に解析したデータから、「アミノ酸を変化させないG60Gサイレント変異がQ61Kの発がんにも必須である」ことを発見した。この発見を契機に、RAS遺伝子のスプライシングに対する弱点とがんがその弱点を巧妙に守る以下の機序を解明した。

- ①KRAS Q61K変異がんは、G60Gサイレント変異によって異常なスプライシングを回避
- ②KRAS/NRAS/HRASのQ61変異がんは、スプライシング制御因子ESEによって異常なスプライシングを回避

さらに、②のがんが自らを守る機序を逆手にとって、異常なスプライシングの誘導をがん治療に応用することを考案した。これまで神経・筋疾患でしか使われてこなかった核酸医薬を、がんの遺伝子変異に特異的に設計することで異常なスプライシングを誘導した。このがん細胞だけを攻撃する新しい治療法の効果を、複数のがん種の細胞実験（肺・大腸・膵・皮膚など）と肺がんを使ったマウス実験で示した（Nature 2022）。

### 関連分野における本研究の特筆すべき点

・遺伝子変異のうち、がんを含む生物学の主な研究対象はアミノ酸を変化させる変異である。一方、アミノ酸を変化させないサイレント変異は、その意義が不明で臨床的に無視されることが多い。KRAS 遺伝子は 40 年前に発見されて以来最も活発に研究されてきた発がん遺伝子であるが、本研究成果は「サイレント変異が KRAS の発がん必須」という、これまでの常識を覆す生物学的な発見である。

・RAS に対する創薬は困難で、治療薬開発に成功したのは 2021 年に承認された KRAS G12C 阻害剤のみである。同じ創薬機序を応用できるのは KRAS のうち一部の G12/13 変異に限られ、KRAS の他の変異や NRAS、HRAS には別の創薬機序の開発が必要である。本成果は、KRAS/NRAS/HRAS の Q61X 変異（あらゆるアミノ酸変化）をもつがんの「蛋白ではなく pre-mRNA を標的とした新しい機序」で、がん細胞だけを攻撃し正常細胞には作用しないため、軽い副作用が期待できる理想的な治療である。

### 本研究の将来期待される点

・本研究成果とその臨床応用によって治療対象となるのは、KRAS/NRAS/HRAS Q61 変異をもつあらゆるがん種（肺・大腸・膵臓・皮膚など）で日本だけでも年間 5 万人以上と推測され、臨床医学で最も権威のある New England Journal of Medicine (PMID: 35767444)をはじめ、Nature Reviews Cancer (PMID: 35302114)、Cancer Discovery (research watch)、Science Signaling (PMID:35258996)に取り上げられた。実用化に向けてさらなる研究を継続中である。

・発がん遺伝子の「スプライシングに対する弱点とそれを巧妙に応用した治療」という新しい概念は、RAS 以外の他の遺伝子への応用も期待できるため、現在ゲノムワイドに標的を探索中である。

### 本研究に関する代表的な原書学術論文（5編）

1. [Kobayashi Y\\*](#), Chhoeu C, Li J, Price KS, Kiedrowski LA, Hutchins JL, Hardin AI, Wei Z, Hong F, Bahcall M, Gokhale PC, Jänne PA\*. Silent mutations reveal therapeutic vulnerability in RAS Q61 cancers. **Nature** 603(7900):335-342. (2022) \*co-corresponding author (IF=69.5, Citation 9 回)

2. Kobayashi Y, Oxnard GR, Cohen EF, Mahadevan NR, Alessi JV, Hung YP, Bertram AA, Heppner DE, Ribeiro MF, Sacardo KP, Saddi R, Macedo MP, Blasco RB, Li J, Kurppa KJ, Nguyen T, Voligny E, Ananda G, Chiarle R, Katz A, Tolstorukov MY, Sholl LM, Jänne PA. Genomic and biological study of fusion genes as resistance mechanisms to EGFR inhibitors. *Nat Commun* 13(1):5614 (2022).

(IF=17.7, Citation 0 回)

3. Cooper AJ#, Kobayashi Y#, Kim D, Clifford SE, Kravets S, Dahlberg SE, Chambers ES, Li J, Rangachari D, Nguyen T, Costa DB, Rabin MS, Wagle N, Sholl LM, Jänne PA, Oxnard GR.

Identification of a Ras-Activating TMEM87A-RASGRF1 Fusion in an Exceptional Responder to Sunitinib with Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 26(15):4072-4079. (2020) #co-first author (IF=13.8, Citation 7 回)

4. Kobayashi Y, Mitsudomi T, Sakao Y, Yatabe Y. Genetic features of pulmonary adenocarcinoma presenting with ground-glass nodules: the differences between nodules with and without growth. *Ann Oncol* 26: 156-61. (2015) (IF=51.8, Citation 109 回)

5. Kobayashi Y, Togashi Y, Yatabe Y, Mizuuchi H, Park J, Kondo C, Shimoji M, Sato K, Suda K, Tomizawa K, Takemoto T, Hida T, Nishio K, Mitsudomi T. EGFR exon 18 mutations in lung cancer: molecular predictors of augmented sensitivity to afatinib or neratinib as compared with first or third generation TKIs. *Clin Cancer Res* 21: 5305-13. (2015) 表紙 (IF=13.8, Citation 188 回)

## 略 歴

2008.3 三重大学医学部医学科 卒業  
2008.4-2010.3 飯塚病院 臨床初期研修医  
2010.4-2012.3 愛知県がんセンター中央病院胸部外科・呼吸器外科 レジデント  
2012.4-2014.3 愛知県がんセンター中央病院呼吸器外科 シニアレジデント  
2014.4-2017.3 近畿大学大学院医学研究科医学系専攻博士課程 早期修了  
2014.4-2018.3 近畿大学医学部外科学講座呼吸器外科部門 助教  
2018.4-2020.12 Research Fellow, Department of Medical Oncology,  
Dana-Farber Cancer Institute  
2021.1-現在 国立がん研究センター研究所分子病理分野 研究員

## 専門分野

肺がんの薬剤耐性、発がん機構

## 医学博士、専門医資格など

医学博士 (2017 年)、外科専門医、呼吸器外科専門医

日本呼吸器外科学会評議員、日本核酸医薬学会評議員・幹事

## 受賞歴

2022 日本肺癌学会 篠井・河合賞

2021 日本癌学会 奨励賞

2017 近畿大学 学長賞

2017 三医会・三重医学研究振興会 三重医学若手研究者賞

2016 日本肺癌学会 若手奨励賞

2015 Young Investigator Travel Award (第 16 回世界肺癌学会、Denver)

2010 優秀演題賞 (第 34 回愛知臨床外科学会、名古屋)