プレスリリース

慶應義塾大学

2025 年 6 月 13 日

報道関係者各位

慶應義塾大学

# *KRAS* 遺伝子変異が胆道がんの予後不良と治療抵抗性に関連
## －革新的な個別化治療戦略への展開に期待－

慶應義塾大学薬学部薬物治療学講座の飯田和樹（博士課程 1 年）、松井裕也（薬学科 6 年）、齋藤義正教授らの研究グループは、7,773 例の胆道がん患者のゲノム情報や生存期間、治療内容などの大規模リアルワールドデータ※1 を解析し、ドライバー遺伝子※2 の 1 つである *KRAS* 遺伝子の変異が患者の予後不良および免疫チェックポイント阻害薬を含む現行の薬物治療に対する抵抗性と強く関連することを明らかにしました。本研究成果は、胆道がんの個別化治療戦略に新たな視点をもたらすものであり、2025 年 6 月 11 日に欧州臨床腫瘍学会（ESMO）のジャーナルである『ESMO Open』（オンライン版）に掲載されました。

### 1. 本研究のポイント

・難治性がんである胆道がん患者に関するリアルワールドデータを解析し、*KRAS* 遺伝子の変異が患者の予後不良および現行の薬物治療に対する抵抗性と強く関連することを明らかにした
・本研究の結果を受け、*KRAS* 遺伝子変異を有する胆道がん患者に対しては、近年開発が進んでいる KRAS 阻害剤を用いた個別化治療が効果的であると考えられる

### 2. 研究背景

難治性疾患である胆道がんは、近年増加傾向を示しており、現在日本のがん死亡数の第 6 位を占めています。早期発見が難しく、外科的切除による治療が困難な症例に対しては、抗腫瘍薬による薬物治療が行われていますが、5 年生存率は 20%程度とその成績は十分ではありません。胆道がん患者に対する薬物治療の効果が限定的である原因として、個々の患者で治療の効果が異なり、薬効を事前に予測することが困難であることがあげられます。また、胆道がんにおいて重要なドライバー遺伝子の 1 つである *KRAS* 遺伝子の変異が、患者の生命予後や薬物治療の効果にどのような影響を与えているかについては明らかになっていませんでした。

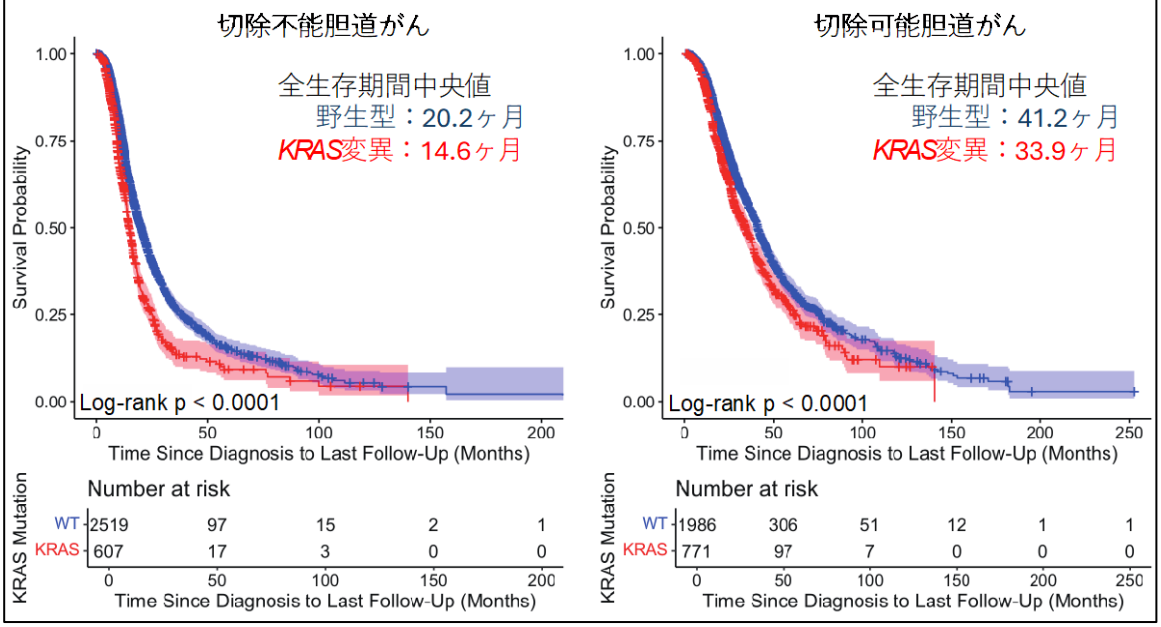
### 3. 研究内容・成果

研究グループは、国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター（Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics: C-CAT）に登録された 7,773 例の胆道がん患者のゲノム情報や生存期間、治療内容などのデータを解析しました。

*KRAS* 遺伝子変異の頻度については、胆道がん患者全体では、23.4%の患者において *KRAS* 遺伝子変異が認められました。*KRAS* 遺伝子変異のタイプ別の内訳では、G12D 変異が最も多く（9.0%）、続いて G12V（5.4%）、Q61H（1.9%）、G13D（1.6%）、G12C（1.1%）、その他（4.4%）という結果でした。

外科切除が行われなかった切除不能胆道がんおよび外科切除が行われた切除可能胆道がんに分け、*KRAS* 遺伝子変異の有無と生存期間との関連を解析したところ、図 1 に示す通り、切除不能胆道がんおよび切除可能胆道がんのいずれにおいても *KRAS* 遺伝子変異陽性の胆道がん患者の予後が *KRAS* 遺伝子変異のない野生型の患者よりも有意に悪化していることが明らかになりました。

図 1 切除不能胆道がんおよび切除可能胆道がんにおける*KRAS*遺伝子変異と患者予後の関連




胆道がん全体を肝内胆管がん、肝外胆管がん、胆嚢がんに分けて解析を行なったところ、肝内胆管がんおよび肝外胆管がんにおいては、同様に切除不能胆道がんおよび切除可能胆道がんのいずれにおいても *KRAS* 遺伝子変異が患者の予後不良と有意に関連していました。一方で、切除可能胆嚢がんにおいては、*KRAS* 遺伝子変異と患者予後について有意な関連は認められませんでした。

次に、胆道がんに対する薬物治療の効果と *KRAS* 遺伝子変異の関連について解析を行いました。現在、胆道がんに対しては、抗腫瘍薬であるゲムシタビンおよびシスプラチンに免疫チェックポイント阻害薬であるデュルバルマブを組み合わせた GCD 療法※3 が効果的であることが報告されています。そこで、1 次治療として GCD 療法を受けた切除不能胆道がん患者の予後と *KRAS* 遺伝子変異の関連について解析を行いました。

図 2 GCD療法を受けた切除不能胆道がん患者の予後と*KRAS*遺伝子変異の関連

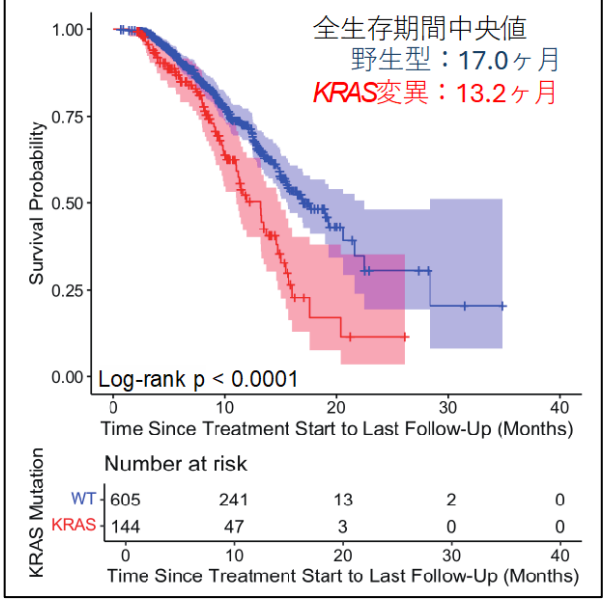



図 2 に示す通り、1 次治療として GCD 療法を受けた切除不能胆道がん患者の予後と *KRAS* 遺伝子変異の有無に有意な関連が認められ、*KRAS* 遺伝子変異陽性の胆道がん患者では、GCD 療法を受けても野生型の患者に比べて予後が不良であることが明らかになりました。

1 次治療として、その他の抗腫瘍薬の組み合わせである GC 療法（ゲムシタビン、シスプラチン）や GCS 療法（ゲムシタビン、シスプラチン、S-1）を受けた切除不能胆道がん患者においても同様に *KRAS* 遺伝子変異が予後不良と有意に関連していました。

また、多変量解析によって *KRAS* 遺伝子変異のタイプ別に解析を行なったところ、特に *KRAS* G12D 変異が治療抵抗性と関連していることが明らかになりました。

4. 今後の展開

本研究により、*KRAS*遺伝子変異が胆道がん患者の予後不良および現行の薬物治療に対する抵抗性と強く関連することが明らかになり、胆道がんの個別化治療戦略に新たな視点をもたらすことが期待されます。本研究の結果を受け、*KRAS*遺伝子変異を有する胆道がん患者に対しては、近年開発が進んでいるKRAS阻害剤を用いた個別化治療が効果的であると考えられます。現在、日本においては、胆道がんにおいて頻度の低い*KRAS* G12C変異を標的としたソトラシブが非小細胞肺がんにおいて承認されているのみですが、様々なKRAS阻害剤の開発や臨床試験が進んでいます。今後、基礎研究および臨床研究をさらに進めることで、胆道がんに対する革新的な個別化治療が開発されることが期待されます。

＜原論文情報＞

・タイトル：Association of *KRAS* variants with survival and therapeutic outcomes in biliary tract cancers

・著者名：Kazuki Iida, Yuya Matsui, Yusei Urabe, Toshihide Muramatsu, Juntaro Matsuzaki, Yoshimasa Saito*（*責任著者）

・掲載誌：ESMO Open

・DOI：10.1016/j.esmoop.2025.105306

＜用語説明＞

※1 リアルワールドデータ：日常の実臨床の中で得られる医療データの総称であり、様々な患者の健康状態や医療利用の実態、治療経過などを反映している。

※2 ドライバー遺伝子：がんの発生や進行に直接的な役割を果たす遺伝子のことであり、がん治療において重要なターゲットになることがある。

※3 GCD療法：抗腫瘍薬であるゲムシタビン（G）、シスプラチン（C）、および免疫チェックポイント阻害薬であるデュルバルマブ（D）の3種類の薬剤を組み合わせた胆道がんに対する薬物療法。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部に送信させていただいております。

・研究内容についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学薬学部　薬物治療学講座　教授　齋藤 義正（さいとう よしまさ）

TEL：03-5400-2647　FAX：03-5400-2647　E-mail：ysaito@keio.jp

・本リリースの配信元

慶應義塾広報室（宮崎）TEL：03-5427-1541　FAX：03-5441-7640

E-mail：m-pr@adst.keio.ac.jp　https://www.keio.ac.jp/