

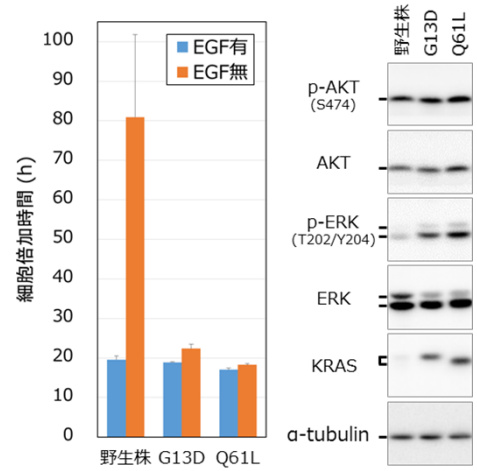
# 変異体強制発現細胞株を用いた試験例.2

## ● 変異 KRAS 強制発現細胞株

### 機能性の評価

#### ■ 細胞増殖能と増殖シグナル ■

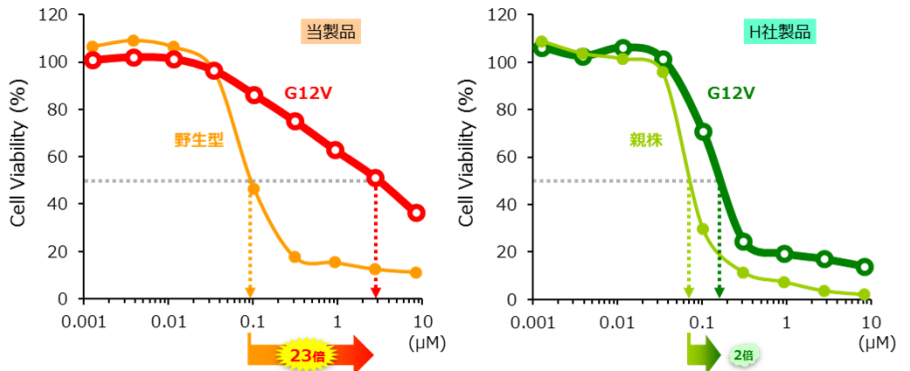
RASはEGFRなどの増殖因子受容体により活性化され、RAF/ERKなどの経路を介して細胞増殖を促進します。様々ながん組織でRASの変異が見出されていますが、G12、G13、Q61番目のミスセンス変異により恒常的に活性化します。右側の図は、各変異KRAS強制発現細胞のEGF非依存的細胞増殖アッセイを行った結果です。野生型KRAS強制発現細胞ではEGF非存在下において増殖が大きく低下しましたが、恒常的活性型KRAS強制発現細胞ではEGFの有無に関係なく増殖しました（棒グラフ）。この結果と一致して、変異KRAS強制発現細胞ではERKのリン酸化レベルが上昇していました（パネル図）。このように導入した各KRAS遺伝子は機能的に発現しており、各KRAS遺伝子強制発現細胞を化合物感受性試験などに用いることができます。



### 抗がん剤に対する感受性の評価

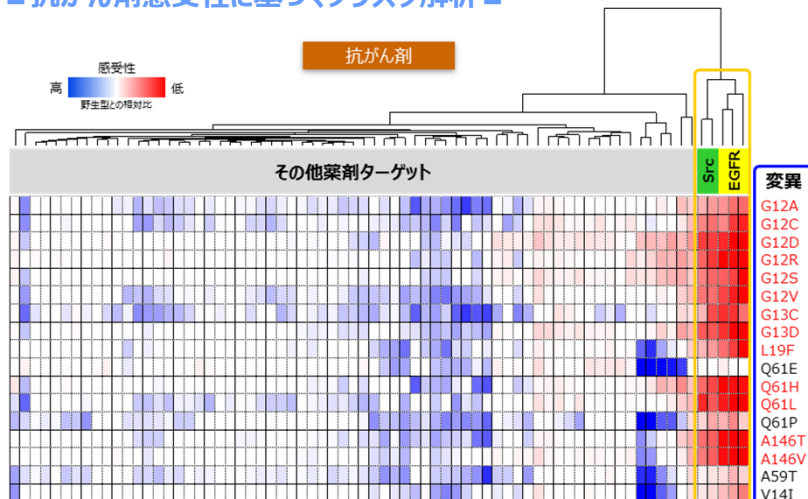
#### ■ EGFR阻害薬に対する感受性 ■

臨床でゲフィチニブとエルロチニブに耐性を示す変異として、KRAS (G12V) が知られています。そこで、ゲフィチニブを用いてKRAS (G12V) を発現させた細胞の増殖試験を行いました。また、H社より購入した類似製品も同時に評価しました。その結果、当変異KRAS発現細胞を用いた評価では明確にゲフィチニブの耐性が観察されたのに対して、H社の細胞では観察されませんでした。このことから、当変異KRAS強制発現細胞は臨床報告を反映した細胞であり、抗がん剤の評価に適していることが見出されました。



変異に対する薬効評価が可能 🙌

#### ■ 抗がん剤感受性に基づくクラスタ解析 ■



各変異KRAS強制発現細胞を用いて、各種抗がん剤に対する細胞増殖阻害試験を行いました。野生型KRAS強制発現細胞におけるIC<sub>50</sub>値との相対比をもとにクラスタ解析を行い、変異KRAS強制発現細胞の抗がん剤に対する感受性プロファイルを取得しました。臨床報告と一致して、EGFR阻害剤が特定の変異に耐性を示すことが判明しました。このことから、当変異KRAS強制発現細胞を用いて、変異KRASに対する抗がん剤の薬効評価が可能であることが示されました。