

## 研究助成 2023 – がん領域 –

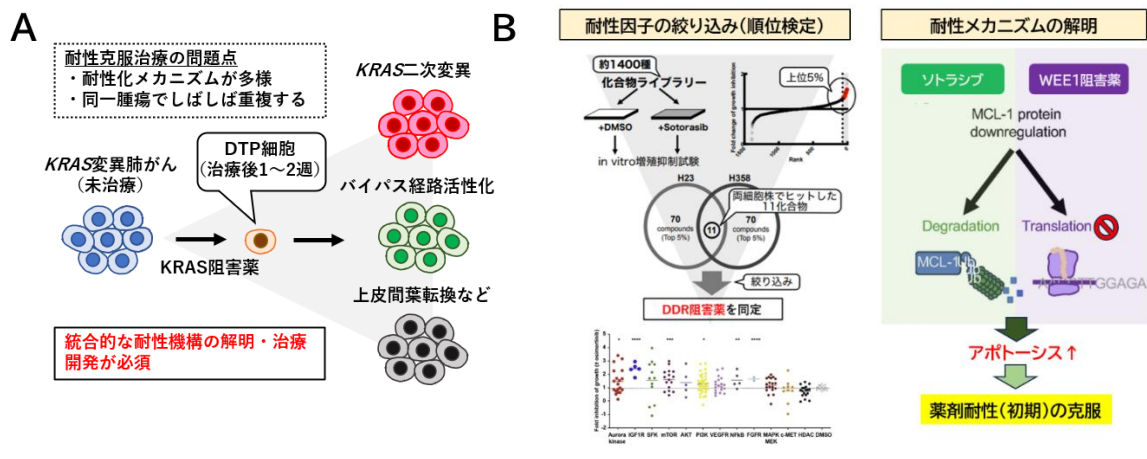
### 研究成果報告書（最終） <概要>

<b>現 所 属</b>	国立がん研究センター
<b>氏 名</b>	田中 広祐
<b>研究テーマ</b>	DNA 損傷応答による肺がん分子標的薬の耐性機構の解明と治療開発

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。  
(図表、写真等の貼付を含む)

**【研究目的】** 遺伝子異常を有する肺がんにおいて特異的な分子標的薬は高い有効性を示すが、薬剤耐性がほぼ必発する。ドライバー遺伝子の二次変異や RTK シグナルの再活性化、バイパス経路の活性化など多様な耐性メカニズムを獲得する。厄介なことにこれらの耐性メカニズムは多様であるばかりでなく、しばしば同一腫瘍で重複して見つかるため、ある一つの薬剤耐性が出現したのちにそのメカニズムを抑えるような耐性克服治療の開発は難しいと考えられる (図 A)。そこで初期の薬剤耐性の根源的なメカニズムの解明と初期耐性細胞をターゲットとした治療戦略が求められる。本研究では、薬剤スクリーニング (HTS) を用いた分子標的薬の新たな耐性メカニズムの同定および耐性を克服するコンビネーション治療開発を目的とした。

**【研究手法・成果】** 約 1400 種の HTS で KRAS<sup>G12C</sup> 阻害薬ソトラシブとの相乗効果を示す薬剤として複数の DDR (DNA 損傷応答) 阻害薬を同定した (図 B)。中でも WEE1 阻害薬が *in vitro* でソトラシブ治療初期のアポトーシス誘導効果を高めること、*in vivo* においても併用治療群で腫瘍縮小効果が長期間維持することから、KRAS 遺伝子変異肺がんにおける**耐性克服治療の新たなターゲットとして「WEE1」に着目した**。実際にソトラシブ耐性細胞で WEE1 が上昇すること、さらに WEE1 を過剰発現させた細胞株でソトラシブの感受性が著明に低下することが分かり、WEE1 が KRAS 阻害薬の耐性メカニズムにおける主要な因子と考えられた。以前、EGFR 変異肺がんにおいて HTS を実施し、Aurora キナーゼ阻害薬が BCL-2 ファミリーの BIM や PUMA を活性化しアポトーシスを誘導することで EGFR 阻害薬の初期耐性を克服できることを報告している (Tanaka K, *Cancer Cell* 2021)。DDR シグナルがアポトーシス回避を通じて肺がんの分子標的薬の初期耐性を生じやすくするための基盤的システムを共有している可能性が高い。本研究では、KRAS<sup>G12C</sup> 変異肺がんを対象に HTS を実施し、KRAS 阻害薬の耐性を引き起こす主要な分子として、DDR を制御する WEE1 を同定した。**WEE1 阻害薬がソトラシブとの併用で抗アポトーシス因子である MCL-1 の翻訳および蛋白安定性を低下させることで、治療初期のアポトーシスを誘導し薬剤耐性を克服できることを明らかにした (図 B)**。HTS を用いることで既知のがん内因性の耐性分子との比較が可能となり、より根源的な耐性因子の同定および耐性機序に立脚した新たなコンビネーション治療開発モデルを構築できた。



様式 4-3①

## 研究助成 2023 – がん領域 –

## 研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	国立がん研究センター
氏 名	田中 広祐
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 欄が足りない場合は増やして記入すること。</li> </ul>	
<b>1. 論文発表実績</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めないこと。</li> </ul>	
1	Yamamoto G#, <u>Tanaka K#</u> *(共同筆頭著者・責任著者), Kamata R, Saito H, Yamamori-Morita T, Nakao T, Liu J, Mori S, Yagishita S, Hamada A, Shinno Y, Yoshida T, Horinouchi H, Ohe Y, Watanabe SI, Yatabe Y, Kitai H, Konno S, Kobayashi SS, Ohashi A*. WEE1 confers resistance to KRAS <sup>G12C</sup> inhibitors in non-small cell lung cancer. <b>Cancer Lett</b> (2025) 24;611:217414. [査読有、Impact Factor : 10.1]
2	Moyer A#, <u>Tanaka K#</u> (共同筆頭著者), Cheng EH. Apoptosis in Cancer Biology and Therapy. <b>Annu Rev Pathol</b> (2025);20(1):303-328. [査読有、Impact Factor : 34.5]
3	Mori S, Izumi H, Araki M, Liu J, Tanaka Y, Kagawa Y, Sagae Y, Ma B, Isaka Y, Sasakura Y, Kumagai S, Sakae Y, <u>Tanaka K</u> , Shibata Y, Udagawa H, Matsumoto S, Yoh K, Okuno Y, Goto K, Kobayashi SS. LTK mutations responsible for resistance to lorlatinib in non-small cell lung cancer harboring CLIP1-LTK fusion. <b>Commun Biol</b> (2024) 4;7(1):412. [査読有、Impact Factor : 5.2]
4	
5	
6	
7	
8	

様式 4-3②

<b>2. 学会発表実績</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> </ul>		
	<b>発表時期</b>	<b>発表学会名、発表者名、演題</b>
1	2025年9月	第84回日本癌学会学術総会（金沢） <u>田中広祐</u> . Perspectives on novel combination strategies for KRAS-G12C mutant lung cancer.
2	2025年7月	第29回日本がん免疫学会総会（名古屋） 足立靖樹、 <u>田中広祐</u> 、小山正平、西川博嘉. Modulation of mtDNA dynamics promotes immunogenic cell death in mtDNA-enriched cancers.
3	2024年4月	米国癌学会（AACR）年次総会（サンディエゴ） <u>Tanaka K</u> , Adachi Y, Yoshiya M, Owari T, Yamamori MT, Ohashi A, Kobayashi SS, Koyama S, Nishikawa H. Targeting mtDNA dynamics enhances immunogenicity and sensitizes KRAS mutant cancers to PD-1 blockade.
4	2024年4月	米国癌学会（AACR）年次総会（サンディエゴ） Yamamoto G, <u>Tanaka K</u> , Kamata R, Nakao T, Mori S, Liu J, Kobayashi SS, Ohashi A. WEE1 inhibition prevents and overcomes resistance to KRAS inhibitors in lung cancer by enhancing MSL1-mediated apoptosis.
<b>3. 投稿、発表予定</b>		
	<b>投稿/発表時期</b>	<b>雑誌名、学会名等</b>
1	論文投稿中 (in revision)	<u>Tanaka K</u> #*(共同責任著者), Adachi Y#, Irie T, Yamamori TM, Kumagai K, Owari T, Okumura G, Kobayashi Y, Bando H, Tsukada Y, Kumagai S, Itahashi K, Sugiyama E, Izumi H, Shibata Y, Goto K, Ohashi A, Kobayashi SS, Koyama S, Nishikawa H*. Modulation of mtDNA dynamics promotes immunogenic cell death in mtDNA-enriched cancers. <b>Immunity</b> (in revision)
2	論文投稿中 (in revision)	Tanegashima T, Ito D, Itahashi K, Kobayashi H, Kawazu M, Irie T, Kochin V, Fujimaki K, Kojima Y, Tamura A, Yan Y, Yajima S, Tanabe K, Tanaka N, Iwasawa T, Okuno T, Lin NY, Kumagai S, Togashi Y, <u>Tanaka K</u> , Nishinakamura H, Watanabe K, Maeda Y, Ueno T, Fukuchi G, Takamatsu D, Goto S, Kobayashi S, Matsumoto T, Shiota M, Tsuzuki T, Ishii G, Maeshima A, Masuda H, Nakamura E, Matsui Y, Fujii Y, Uemura H, Mano H, Koyama S, Eto M, Nishikawa H. Identification of two opposing immunological consequences of tumour-cell MHC class II expression. <b>Nature</b> (in revision)

3	論文投稿中 (under review)	Minamide T, Saito H, Kashima Y, Irie T, Yamashita H, Mashima C, Nakai K, Morita YT, Kamata R, Yamauchi T, Yamamoto G, <u>Tanaka K</u> , Sakai S, Kawazoe A, Nakamura Y, Sakashita S, Yoshida T, Taoka N, Kawase T, Wada T, Inaki K, Chihara M, Nakamura A, Nishimura K, Murai S, Kuwata T, Shitara K, Suzuki A, Suzuki Y, Togashi Y, Koyama S, Nishikawa H, Yano T, Tsuchihara K, Doi T. High aneuploidy orchestrates the immunogenic landscape in esophageal squamous cell carcinoma. <b>EMBO J</b> (under review)
4	論文投稿中 (under review)	Kumagai S, Kondo M, Ueno M, Nomura K, Fukuda A, Kojima Y, Ishiyama Y, Momoi Y, Kumagai K, Tabe Y, Sai A, <u>Tanaka K</u> , Irie T, Watanabe K, Shirasawa M, Yoshida T, Fujimoto D, Imaji M, Sato Y, Yokoyama T, Tamiya A, Tamiya M, Sakata Y, Shingu N, Wakuda K, Haruki T, Shimoi T, Aokage K, Nakamura E, Shitara K, Goto Y, Yonemori K, Watanabe S, Tsuboi M, Narita Y, Yatabe Y, Saito R, Mano H, Nishikawa H. Kinate receptor signalling distinctively shapes neuro-regulatory T cells. <b>Cell</b> (under review)
5	2026年5月 (発表予定)	米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 年次総会 (シカゴ) Yamamoto N, <u>Tanaka K</u> , Sakuramoto M, Koizumi E, Shiraishi N, Kato D, Maeda T, Higuchi R, Koyama S, Kuboki Y, Doi T. Preclinical investigations and first-in-human phase I trial of KP-483 in solid tumors: safety, antitumor activity and preliminary efficacy.
6		
7		