

**研究助成 2022 – がん領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>現 所 属</b>	がん研究会がん研究所 細胞生物部
<b>氏 名</b>	北嶋 俊輔
<b>研 究 テ ー マ</b>	LKB1/KEAP1 遺伝子変異に伴う KRAS G12C 阻害剤治療抵抗性獲得の分子機序解明
<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>● 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）</li> </ul>	
<p>○ <u>研究目的</u></p> <p>2022 年度より国内において KRAS<sup>G12C</sup> 変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌（以降 NSCLC）を対象として、KRAS<sup>G12C</sup> 阻害剤の 1 つであるソトラシブの使用が開始された。本研究では、臨床試験の結果からソトラシブ感受性との関連性が示唆されている癌抑制遺伝子 KEAP1 および LKB1 の遺伝子異常に焦点を当て、KRAS<sup>G12C</sup> 阻害剤感受性を制御する新規分子機序の解明とそれらに基づく新規併用療法の開発を目指す。</p> <p>○ <u>研究結果および考察</u></p> <p>① ヒト KRAS<sup>G12C</sup> 変異型 NSCLC 細胞株を用いて KEAP1/LKB1 遺伝子再構成株あるいは遺伝子欠損株を作製し、KRAS<sup>G12C</sup> 阻害剤ソトラシブに対する増殖抑制効果を比較したところ、KEAP1 の機能欠損が KRAS<sup>G12C</sup> 阻害剤への抵抗性獲得に寄与することを明らかにした。一方で、LKB1 の機能欠損は、二次元培養条件における増殖抑制効果に大きな影響を与えなかった。またソトラシブ投与後のシグナル伝達経路の変化を検証した結果、KEAP1 の機能が欠損した株においては、KRAS の主な下流経路である MAPK 経路の再活性化が早期に観察された。これらの結果から、<b>KEAP1 変異は細胞内シグナルの制御など、がん細胞自身に対する「細胞自律的な分子機構」を介して KRAS 阻害剤に対する抵抗性を誘導する</b>ことを明らかにした。</p> <p>② 次に、研究代表者らが開発した KRAS<sup>G12C</sup> 変異型マウス肺腺がん細胞を用いて、免疫系を有するマウスの生体内において、KEAP1 および LKB1 変異が KRAS<sup>G12C</sup> 阻害剤ソトラシブの治療効果に与える影響を解析した。その結果、興味深いことに、特に LKB1 遺伝子欠損背景において、KEAP1 欠損が強く治療抵抗性を誘導することを明らかにした。本マウス肺腺がん細胞においても、LKB1 欠損は二次元培養条件におけるソトラシブの増殖抑制効果に大きな影響を与えなかったことから、<b>LKB1 変異は細胞外環境の制御など「細胞非自律的な分子機構」を介して KRAS 阻害剤に対する抵抗性に寄与する</b>と考えられた。</p> <p>③ KRAS<sup>G12C</sup> 変異型のヒト肺腺がん細胞をソトラシブで処理すると、抗腫瘍免疫で主要な役割を担う 1 型インターフェロン経路に関連するサイトカイン/ケモカインの発現が亢進した。これらの結果から、T 細胞の腫瘍内浸潤率などがん免疫微小環境の性質が、KRAS<sup>G12C</sup> 阻害剤の奏功に影響を与える可能性が示唆された。</p> <p>④ KEAP1 変異依存的な治療抵抗性獲得の分子機序解明および克服を目指して、すでに実臨床あるいは臨床試験に使用された実績のある 80 種類程度の分子標的薬をソトラシブと併用し、KEAP1 変異型に対して増殖抑制効果の高い薬剤を探索した（図 1）。その結果、KEAP1 変異型肺腺がん細胞は、KRAS 活性化因子や KRAS 下流シグナルを標的とした阻害剤などに対しても広く抵抗性を示したが、特定のシグナル伝達経路に対する阻害剤に対して高感受性を示した。今後は、これまでに確立した In vivo モデルなどを用いて、KEAP1/LKB1 変異に伴う KRAS<sup>G12C</sup> 阻害剤に対する治療抵抗性が、特定のシグナル伝達経路に対する阻害剤を併用することで克服できるか検証する。</p>	

## 研究助成 2022 – がん領域 –

## 研究成果報告書（最終） &lt;発表実績/予定一覧&gt;

現 所 属	がん研究会がん研究所 細胞生物部
氏 名	北嶋 俊輔
<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abstractは含めない。</li> </ul>	
1	N.Sasaki, M.Homme, T.Murayama, T.Osaki, T.Tenma, T.An, Y.Takegami, T.Tani, PC.Gedeon, Y.Kobayashi, I.Cañadas, DA.Barbie, R.Yao, and <b><u>S.Kitajima</u></b> *. RNA sensing induced by chromosome missegregation augments anti-tumor immunity. <b><i>Molecular Cell</i></b> , in press * <b>Corresponding author</b>
2	T.Tani, H.Mathsyaraja, M.Campisi, S.Miriyala, ZH.Li, K.Haratani, CG.Fahey, K.Ota, NR.Mahadevan, Y.Shi, S.Saito, K.Mizuno, TC.Thai, M.Homme, CF.Byusuf, A.Kashishian, J.Panchal, M.Wang, B.Wolf, TU.Barbie, CP.Paweletz, PC.Gokhale, D.Liu, R.Uppaluri, <b><u>S.Kitajima</u></b> *, J.Cain*, and DA.Barbie*. TREX1 inactivation unleashes cancer cell STING-interferon signaling and promotes anti-tumor immunity. <b><i>Cancer Discovery</i></b> , 14(5): 752-765, 2024 * <b>Corresponding author</b>
3	C.Noyes*, <b><u>S.Kitajima</u></b> *, F.Li, Y.Suita, S.Miriyala, S.Isaac, N.Ahsan, EH.Knelson, A.Vajdi, T.Tani, TC.Thai, D.Xu, J.Murai, N.Tapinos, C. Takahashi, DA.Barbie, and M.Yajima. The germline factor DDX4 contributes to the chemoresistance of small-cell lung cancer cells. <b><i>Communications Biology</i></b> , 18;6(1):65, 2023 * <b>Equal contribution</b>
4	N.Sasaki, M.Homme, and <b><u>S.Kitajima</u></b> *. Targeting the loss of cGAS/STING signaling in cancer. (review article) <b><i>Cancer Science</i></b> , 40(10): 1128-1144, 2022. * <b>Corresponding author</b>
5	<b><u>S.Kitajima</u></b> *, T.Tani, BF.Springer, M.Campisi, T.Osaki, K.Haratani, M.Chen, EH.Knelson, NR.Mahadevan, J.Ritter, R.Yoshida, J.Köhler, A.Ogino, RS.Nozaawa, SK.Sundararaman, TC.Thai, M.Homme, B.Piel, S.Kivlehan, BN.Obua, C.Purcell, M.Yajima, TU.Barbie, PH.Lizotte, PA.Jänne, CP.Paweletz, PC.Gokhale, and DA.Barbie*. MPS1 inhibition primes immunogenicity of KRAS-LKB1 mutant lung cancer. <b><i>Cancer Cell</i></b> , 40(10): 1128-1144, 2022. * <b>Corresponding author</b>

6	<p>R.Yoshida, M.Saigi, T.Tani, BF.Springer, H.Shibata, <b><u>S.Kitajima</u></b>, NR.Mahadevan, M.Campisi, W.Kim, Y.Kobayashi, TC.Thai, K.Haratani, Y.Yamamoto, SK.Sundararaman, EH.Knelson, A.Vajdi, I.Canadas, R.Uppaluri, CP.Paweletz, JJ.Miret, PH.Lizotte, PC.Gokhale, PA.Jänne, and DA.Barbie*. MET-Induced CD73 Restrains STING-Mediated Immunogenicity of EGFR-Mutant Lung Cancer. <b><i>Cancer Research</i></b>, 82(21): 4079-4092, 2022.</p>
---	---

2. 学会発表実績		
<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>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2024年11月	金沢国際がん生物学シンポジウム 2024 北嶋俊輔 Targeting loss of cGAS/STING signaling in lung cancer
2	2024年9月	日本癌学会 第83回日本癌学会学術総会 北嶋俊輔 RNA sensing induced by micronuclei formation augments anti-tumor immunity
3	2023年11月	日本肺癌学会 第64回日本肺癌学会学術集会 北嶋俊輔 シンジェニックマウスモデルを用いた KRAS-STK11 変異型肺がんの特徴的な免疫抑制性微小環境の解析
4	2023年10月	日本癌治療学会 第61回日本癌治療学会学術集会 北嶋俊輔 Priming the immunogenicity of KRAS-LKB1 mutant lung cancer through STING activation
5	2023年9月	日本癌学会 第82回日本癌学会学術総会 北嶋俊輔 Priming the immunogenicity of KRAS-LKB1 mutant lung cancer
6	2022年10月	日本呼吸器学会 第89回日本呼吸器学会 秋季学術講演会 北嶋俊輔 免疫チェックポイント阻害剤耐性機構解明とその克服を目指して
	2022年9月	日本癌学会 第81回日本癌学会学術総会 北嶋俊輔 MPS1 inhibition primes immunogenicity of KRAS-LKB1 mutant lung cancer
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		