

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：82606

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B)）

研究期間：2020～2023

課題番号：20KK0187

研究課題名（和文）BRCA2非翻訳領域上に存在する新規生殖細胞突然変異のメカニズム解析

研究課題名（英文）A novel germline mutation in the non-coding region of BRCA2 is associated with hereditary breast cancer

研究代表者

大橋 紹宏（Ohashi, Akihiro）

国立研究開発法人国立がん研究センター・先端医療開発センター・ユニット長

研究者番号：80835249

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,500,000円

研究成果の概要（和文）：BRCA2解析に特化した分子・細胞生物学的アプローチ、臨床データベースや臨床検体サンプルを用いた解析を実施した。健常者と比較して発端者のBRCA2 mRNAではイントロン1の挿入が顕著に観察され、またこのイントロン1挿入型BRCA2 mRNAの多くはBRCA2変異を有する発端者母方アレル由来であった。レポーターアッセイの結果から変異型BRCA2ではイントロン1のスプライシング異常が生じるため、BRCA2の成熟型mRNAおよびタンパク質の発現が強く抑制されていることが考えられる。発端者乳がん組織では、BRCA2のタンパク質発現が著しく低下しており、BRCA2の機能欠損が生じている可能性が高い。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回我々は遺伝子パネル試験（NCCオンコパネル）において、家族性乳癌・卵巣癌症候群（HBOC）症候群の乳がん患者（発端者）から、開始コドンより上流部の5'非翻訳領域に位置する新規BRCA2変異を同定した。この新規変異は、エクソン1とイントロン1の連結部分のイントロン側に位置する1塩基置換（c.-40+1 G>A）で、エクソン2内の開始コドン以降の変異解析を行う一般的なBRCA2変異解析検査では検出し得ない領域である。我々が同定した新規BRCA2 VUS（c.-40+1 G>A）の病的変異との関連を明らかとする生物学的意義に加え、HBOC症候群の新たな治療戦略に大きく影響を及ぼすと考えられる。

研究成果の概要（英文）：We identified a novel likely pathogenic BRCA2 germline mutation in a breast cancer patient with a familial history of HBOC-related cancers, using a NCC Oncopanel FC test. This novel germline mutation is located at a splicing site in the non-coding 5' UTR region (c.-40+1 G>A). RT-PCR analysis in the patient's PBMCs only detected wild-type BRCA2 transcripts, suggesting that mutant-type BRCA2 transcripts with c.-40+1 G>A would not be expressed in the patient's PBMCs. In long-read RNA sequencing analysis, mis-splicing variants of BRCA2 transcripts were more frequently observed in the patient's PBMCs. Luciferase-based reporter assays for BRCA2 5' UTR also revealed that reporter activity was potently suppressed in the mutant BRCA2 with c.-40+1 G>A. BRCA2 protein was potently downregulated in the BRCA2-mutant breast tumor tissues. These findings suggest that this novel BRCA2 germline mutation could be involved in loss of function of BRCA2 leading to HBOC syndrome.

研究分野：がん創薬研究

キーワード：BRCA2 意義不明変異（VUS） 家族性乳癌・卵巣癌症候群（HBOC） 5'非翻訳領域に位置する新規BRCA2変異 スプライシング異常

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

BRCA2 DNA repair associated (BRCA2) は DNA 二重鎖切断(DSBs)修復、特に相同組み換え修復 (**homologous recombination repair, HRR**)、に重要な役割を果たし、ゲノムの安定性を維持するのに必須の遺伝子である。**BRCA2** が 1995 年に家族性乳癌・卵巣癌症候群 (**HBOC**) の原因遺伝子として同定されて以来、多くの研究者がその生物学的・臨床学的意義の解明に取り組んできた。2000 年代半ばに **Cancer Research UK** の **Dr. Ashworth** らのグループが、**BRCA1/2** の機能欠損が **PARP** 阻害剤の感受性を高める、いわゆる「合成致死 (**synthetic lethality**)」の概念を実験的に証明したこと、さらに 2014 年には **BRCA** 欠損卵巣がんをターゲットにした世界初 **PARP** 阻害剤が承認されたことから、**BRCA2** の病的変異は「予後予測」と「治療選択」の両面において非常に注目を浴びている。近年、オラパリブに代表される **PARP** をターゲットとした分子標的治療薬が次々と上市されて、「コンパニオンバイオマーカーとして **BRCA2**」の概念の浸透とともに **BRCA2** 機能欠損腫瘍に対する治療体系も大きく前進している。しかしながら、**BRCA2** には遺伝子変異が集中する特定の領域 (いわゆる「ホットスポット」) が存在しないため、臨床上で検出された個々の意義不明の **BRCA2** 変異 (**variant of unknown significance: VUS**) について、分子生物学的手法を用いた機能解析を行いながら、病的変異 (**deleterious mutation**) か、それとも遺伝子多型 (**genetic polymorphism**) なのかを正確に判断する必要がある。このため **BRCA2** 解析アセットが整った環境下で、**BRCA2 VUS** 機能欠損を実験的に検証・証明しなければならない。**Mayo Clinic** の **Fergus Couch** は、**BRCA2 VUS** を網羅の実験で検証・証明する「数多くのリサーチアセット」を所有しており、400 を超える **BRCA2 VUS** プラスミドライブラリーなどその膨大な量は世界に類を見ない。また、研究代表者は **Couch** 研究室でポストドク経験を積んでおり、双方の信頼関係もすでに構築されている。**BRCA2** の世界的注目度の高さに加え、**Couch** 研究室との協業の強みを最大限活用し、独自性が強く世界的競争力のある研究を迅速に打ち立てることができると思う。

2. 研究の目的

今回我々は遺伝子パネル試験 (**NCC** オンコパネル) において、家族性乳癌・卵巣癌症候群 (**HBOC**) の乳がん患者 (発端者) から、開始コドンより上流部の 5' 非翻訳領域に位置する新規 **BRCA2** 変異を同定した。この新規変異は、エクソン 1 とイントロン 1 の連結部分のイントロン側に位置する 1 塩基置換 (**c.-40+1 G>A**) で、エクソン 2 内の開始コドン以降の変異解析を行う一般的な **BRCA2** 変異解析検査では検出し得ない領域である。また、この領域の **BRCA2** 変異 (**c.-40+1 G>A**) はファンコニ貧血症の一例報告がなされているのみで、**HBOC** 症候群における病的変異との関連については全く報告されていない意義不明変異 (**variant of unknown significance: VUS**) である。本研究では、我々が同定した新規 **BRCA2 VUS (c.-40+1 G>A)** の病的変異との関連を明らかとすることを目的とし、患者由来癌組織などを用いた臨床サンプル解析、レポーターアッセイやロックイン細胞樹立などの分子生物学的解析、**PARP** 阻害剤処理などの薬効・薬理試験等、基礎と臨床をカバーする幅広い研究領域における多角的な研究アプローチを駆使した統合解析を行う予定である (図 1)。ここで得られた知見は、**BRCA2** の新たな分子機能の解明という生物学的な進歩に貢献するのみならず、**HBOC** 症候群の新たな治療戦略に大きく影響を及ぼすと考えられる。

3. 研究の方法

臨床サンプルを用いた BRCA2 の遺伝子変異・発現解析

遺伝子パネル試験の結果を確認するため、発端者臨床サンプルの末梢血単核細胞からゲノム DNA を精製し、サンガーシークエンス法で **BRCA2** の変異解析を行った。新規 **BRCA2** 変異 (**c.-40+1 G>A**) は exon1 と intron1 の連結部分にあるため、スプライシングドナー部位が正しく認識されずに、**BRCA2** mRNA のスプライシング異常、さらにスプライシング異常の mRNA の速やかな分解が生じている可能性がある。**BRCA2** 変異のスプライシング異常を調べるため、発端者の末梢血単核細胞の精製 RNA を用いて、次世代シークエンス (NGS) による **BRCA2** mRNA のロングリードシークエンス解析を行った。

レポータープラスミドを用いた変異型 BRCA2 の発現解析

【 1 研究目的、研究方法など (つづき) 】

BRCA2 VUS (c. -40+1 G>A) の BRCA2 mRNA 発現への影響をより詳細に調べるために、プロモーター領域から転写開始点を含む約 1.5kbp の 5' 非翻訳領域において野生型 BRCA2 及び変異型 BRCA2 (c. -40+1 G>A) をクローニングし、この領域をルシフェラーゼプラスミドに挿入することで BRCA2 レポーターアッセイ系を構築した。本レポータープラスミドを 293T 細胞に導入し、変異型 BRCA2 (c. -40+1 G>A) の転写活性への影響を調べた。また、イントロ 1 をはさむようプライマーも設計し、イントロン 1 領域のスプライシング活性も測定した。

乳がん組織を用いた BRCA2 タンパク発現解析

発端者の乳がん組織を用いた BRCA2 の免疫組織染色 (IHC) を行い、がん組織内の BRCA2 のタンパク発現を調べた。原発性乳がんの腫瘍組織を対照群として使用した。

4 . 研究成果

本研究における研究計画を下記の 6 つの項目に分け、BRCA2 解析に特化した分子・細胞生物学的アプローチ、臨床データベースや臨床検体サンプル、低分子化合物を用いた薬効・薬理試験を実施した。

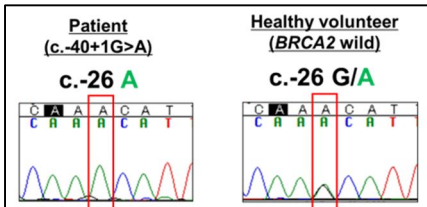
実験 : 臨床サンプルを用いた BRCA2 の遺伝子変異・発現解析

遺伝子パネル試験の結果を確認するため、発端者臨床サンプルの末梢血単核細胞からゲノム DNA を精製し、サンガーシーケンス法で BRCA2 の変異解析を行ったところ、BRCA2 VUS (c. -40+1 G>A) はヘテロ型で母方アレルに存在することが明らかとなった (Figure 1)。BRCA2 野生型の父方アレルの exon2 には一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism : SNP) が存在し (c. -26 G>A)、この SNP を指標にすれば母方・父方アレルの判別が可能である。さらに発端者の末梢血単核細胞から RNA を精製し、上記 SNP 近傍の RNA シークエンスを行ったところ、父方の SNP 配列 (c. -26 G>A) のみ検出された。同位置に SNP を有する健常人では c. -26 G と c. -26A の両方が検出されたことから、発端者の末梢血単核細胞においては、母方アレル由来 VUS 変異 BRCA2 (c. -40+1 G>A) の mRNA 発現は非常に低いと考えられる (Figure 2)。

この BRCA2 変異 (c. -40+1 G>A) はエクソン 1 とイントロン 1 の連結部分にあるため、スプライシングドナー部位が正しく認識されずに、BRCA2 mRNA のスプライシング異常、さらにスプライシング異常の mRNA の速やかな分解が生じている可能性がある。BRCA2 変異のスプライシング異常を調べるため、発端者および健常人の末梢血単核細胞 (PBMC) の精製 RNA を用いて、次世代シーケンス (NGS) による BRCA2 mRNA のロングリードシーケンス解析を行った。ロングリードシーケンス解析の結果、健常者と比較して発端者の BRCA2 mRNA ではイントロン 1 の挿入が顕著に観察され、またこのイントロン 1 挿入型 BRCA2 mRNA の多くは BRCA2 変異を有する発端者母方アレル由来であった。

実験 : レポータープラスミドを用いた変異型 BRCA2 の発現解析

BRCA2 VUS (c. -40+1 G>A) の BRCA2 mRNA 発現への影響をより詳細に調べるために、プロモーター領域から転写開始点を含む約 1.5kbp の 5' 非翻訳領域において野生型 BRCA2 及び変異型 BRCA2 (c. -40+1 G>A) をクローニングし、この領域をルシフェラーゼプラスミドに挿入することで BRCA2 レポーターアッセイ系を構築した。本レポータープラスミドを 293T 細胞または乳がん細胞株に導入し、変異型 BRCA2 (c. -40+1 G>A) の転写活性への影響を調べる予



【 1 研究目的、研究方法など (つづき) 】

定である。図 2 は 293T 細胞に BRCA2 レポータープラスミドを導入した検討結果である。野生型 BRCA2 と比較して、変異型 BRCA2 (c. -40+1 G>A) のルシフェラーゼ活性が 10 分の 1 程度にまで低下していた。また、イントロ 1 をはさむようプライマーを設計し、BRCA2 レポータープラスミドによるイントロン 1 領域のスプライシング活性を測定しところ、変異型 BRCA2 ではスプライシング産物量の顕著な低下も観察された (Figure 3)。変異型 BRCA2 (c. -40+1 G>A) ではイントロン 1 のスプライシング異常が生じるため、BRCA2 の成熟型 mRNA およびタンパク質の発現が強く抑制されていることが考えられる。

実験 : 発端者の乳がん組織を用いた BRCA2 発現解析

発端者の乳がん組織を用いた BRCA2 の免疫組織染色 (IHC) を行い、がん組織内の BRCA2 のタンパク発現を調べた。対照群の原発性乳がん組織においては、BRCA2 タンパクが核内に強く発現していることが確認された。一方で、発端者の乳がん組織では、BRCA2 のタンパク発現が著しく低下しており、BRCA2 の機能欠損が生じている可能性が高い (Figure 4)。一般的に、BRCA2 の片側アレルで病的変異を生じている場合、がん組織においても一方の野生型 BRCA2 アレルの欠失 (loss of heterozygosity, LOH) がある一定頻度で生じることが知られている。したがって、「父方アレルの野生型 BRCA2 の LOH」と「母方アレルの変異型 BRCA2 (c. -40+1 G>A) の恒常的発現低下」が生じた結果、発端者の乳がん組織では BRCA2 タンパクの著しい発現低下および機能不全が起きていると考えられる。今後は実際に発端者のがん組織内で BRCA2 の LOH が生じているかを確認するため、乳がん組織からの DNA および RNA を抽出後、BRCA2 のシーケンス解析を行い、BRCA2 のゲノムコピー数異常や mRNA の発現低下を確認していく必要がある。また、並行して BRCA2 プロンプを用いた fluorescence in situ hybridization (FISH) 解析を行うことも検討する。

実験 : 変異型 BRCA2 乳がん細胞株を樹立

BRCA2 の VUS 変異解析においては、全長 BRCA2 の cDNA に目的の変異を挿入した「プラスミド過剰発現系」が一般的である。しかしながら、我々が新規に同定した BRCA2 変異 (c. -40+1 G>A) は 5' 非翻訳領域に位置するため、一般的な「プラスミド過剰発現系」を用いた機能解析が利用できない。そのため CRISPR/Cas9 法を用いて変異型 BRCA2 (c. -40+1 G>A) のノックイン乳がん細胞株の樹立を試みたが、残念ながら変異型 BRCA2 (c. -40+1 G>A) のノックイン細胞の樹立には至らなかった。ノックイン細胞は作出できなかったが、CRISPR/Cas9 実験の過程でエクソン 1 とイントロン 1 の接合部分に数塩基欠損を持つクローンが複数得られたため、これらの細胞を「surrogate モデル」として以下の機能解析を進めている。

実験 : 数塩基欠損型 BRCA2 乳がん細胞株を用いた分子機能解析および薬効・薬理試験

上記実験 で樹立した数塩基欠損型 BRCA2 乳がん細胞株を用いて BRCA2 の機能解析を進めている。まず BRCA2 タンパク発現量を確認したところ、数塩基欠損型 BRCA2 乳がん細胞株の複数クローンにおいて BRCA2 タンパク質の顕著な低下が観察された。次に PARP 阻害剤オラパリブを用いた増殖阻害試験を実施したところ、数塩基欠損型 BRCA2 乳がん細胞株複数クローンにおいて、親株と比較しオラパリブへの感受性上

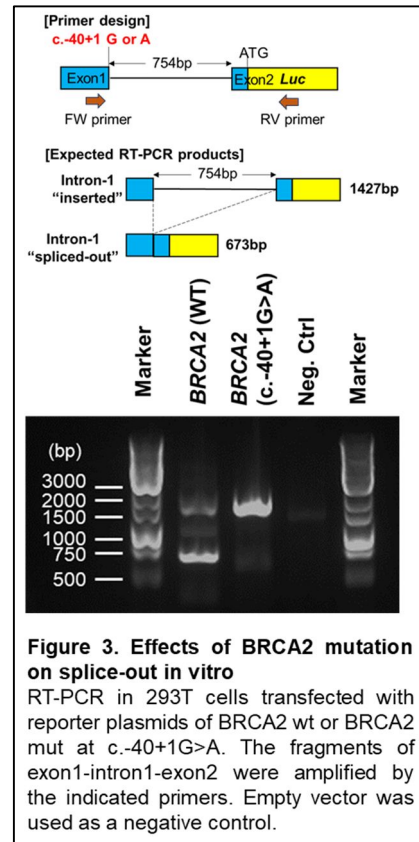


Figure 3. Effects of BRCA2 mutation on splice-out in vitro
RT-PCR in 293T cells transfected with reporter plasmids of BRCA2 wt or BRCA2 mut at c.-40+1G>A. The fragments of exon1-intron1-exon2 were amplified by the indicated primers. Empty vector was used as a negative control.

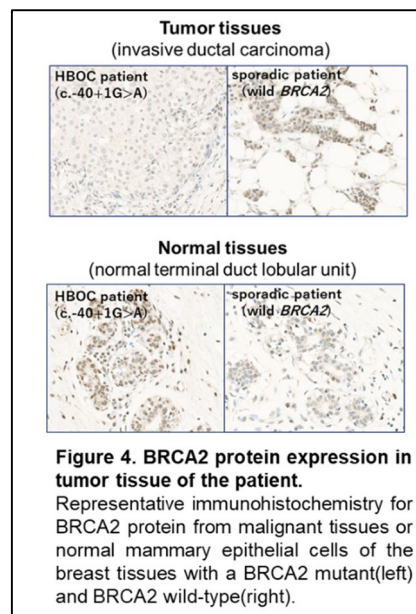


Figure 4. BRCA2 protein expression in tumor tissue of the patient.
Representative immunohistochemistry for BRCA2 protein from malignant tissues or normal mammary epithelial cells of the breast tissues with a BRCA2 mutant(left) and BRCA2 wild-type(right).

【1 研究目的、研究方法など(つづき)】

昇が確認された。したがって、これら数塩基欠損型 **BRCA2** 乳がん細胞株は **BRCA2** の機能を欠損しており、**PARP** 阻害剤に対して高感受性を示していると考えられる。**BRCA2** は **DSBs** が生じた後の **HRR** に重要な役割を果たすことが知られている。今後は数塩基欠損型 **BRCA2** 乳がん細胞株における **HRR** 活性を **HRR** レポーターアッセイ系、**Rad51** フォーカス形成試験、放射線や架橋剤への感受性試験を行い、**BRCA2** 機能欠損を網羅的に評価していく予定である。

実験 BRCA2 VUS データベースを用いた情報解析、および実験 ~ の統合解析

今後も **Couch** 研究室がこれまで蓄積していた基礎や臨床データを参照にしながら、変異型 **BRCA2 (c.-40+1 G>A)** の病的変異について比較・検証していく。また、実験 ~ で得られたデータを元に、**BI** 解析手法を駆使し、統合解析を行っていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Du Junyan, Kageyama Shun Ichiro, Yamashita Riu, Hirata Hidenari, Hakozaiki Yumi, Okumura Masayuki, Motegi Atsushi, Hojo Hidehiro, Nakamura Masaki, Hirano Yasuhiro, Sunakawa Hironori, Minamide Tatsunori, Kotani Daisuke, Tanaka Kosuke, Yano Tomonori, Kojima Takashi, Ohashi Akihiro, Tsuchihara Katsuya, Akimoto Tetsuo	4. 巻 113
2. 論文標題 Impacts of the STING IFNAR1 STAT1 IRF1 pathway on the cellular immune reaction induced by fractionated irradiation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1352 ~ 1361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15297	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwai Kenichi, Nambu Tadahiro, Kashima Yukie, Yu Jie, Eng Kurt, Miyamoto Kazumasa, Kakoi Kazuyo, Gotou Masamitsu, Takeuchi Toshiyuki, Kogame Akifumi, Sappal Jessica, Murai Saomi, Haeno Hiroshi, Kageyama Shun-ichiro, Kurasawa Osamu, Niu Huifeng, Kannan Karuppiah, Ohashi Akihiro	4. 巻 7
2. 論文標題 A CDC7 inhibitor sensitizes DNA-damaging chemotherapies by suppressing homologous recombination repair to delay DNA damage recovery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 0-0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abf0197	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Kashima Yukie, Shibahara Daisuke, Suzuki Ayako, Muto Kyoko, Kobayashi Ikei S., Plotnick David, Udagawa Hibiki, Izumi Hiroki, Shibata Yuji, Tanaka Kosuke, Fujii Masanori, Ohashi Akihiro, Seki Masahide, Goto Koichi, Tsuchihara Katsuya, Suzuki Yutaka, Kobayashi Susumu S.	4. 巻 81
2. 論文標題 Single-Cell Analyses Reveal Diverse Mechanisms of Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Lung Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 4835 ~ 4848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-20-2811	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kashima Y., Togashi Y., et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Potentiality of multiple modalities for single-cell analyses to evaluate the tumor microenvironment in clinical specimens	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-79385-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Fujimoto Yumi, Morita Tomoko Yamamori, Ohashi Akihiro, Haeno Hiroshi, Hakozaiki Yumi, Fujii Masanori, Kashima Yukie, Kobayashi Susumu S., Mukohara Toru	4. 巻 10
2. 論文標題 Combination treatment with a PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitor overcomes resistance to anti-HER2 therapy in PIK3CA-mutant HER2-positive breast cancer cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-78646-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Morita Tomoko Yamamori, Yu Jie, Kashima Yukie, Kamata Ryo, Yamamoto Gaku, Minamide Tatsunori, Mashima Chiaki, Yoshiya Miyuki, Sakae Yuta, Yamauchi Toyohiro, Hakozaiki Yumi, Kageyama Shun-ichiro, Nakamura Akito, Lightcap Eric, Tanaka Kosuke, Niu Huifeng, Kannan Karuppiah, Ohashi Akihiro	4. 巻 14
2. 論文標題 CDC7 inhibition induces replication stress-mediated aneuploid cells with an inflammatory phenotype sensitizing tumors to immune checkpoint blockade	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-43274-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計32件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 13件)

1. 発表者名 大橋 紹宏
2. 発表標題 CENP-E inhibitors activate cGAS-STING pathway by inducing chromosome misalignment and micronucleation after mitotic slippage
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大橋 紹宏
2. 発表標題 CENP-E inhibitor potently activates cGAS-STING pathway through misaligned chromosome-mediated micronucleation after mitotic slippage
3. 学会等名 34th EORTC-NCI-AACR Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鎌田 諒
2. 発表標題 CENP-E 阻害剤は染色体の不均等分配を誘導し小核形成と免疫応答を惹起する
3. 学会等名 第31回日本医学会総会 6NCリトリート
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鎌田 諒
2. 発表標題 CENP-E阻害剤は染色体不均等分配を惹起し、小核形成を誘導することでcGAS-STING経路を活性化する
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鎌田 諒
2. 発表標題 CENP-E阻害剤による染色体不均等分配は小核形成を誘導することでcGAS-STING経路を活性化する
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本 岳
2. 発表標題 Targeting WEE1 to improve the therapy of KRAS G12C mutant non-small cell lung cancer
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山本 岳
2. 発表標題 KRAS G12C変異陽性非小細胞肺癌前臨床モデルにおいてWEE1阻害はSotorasibの効果を増強する.
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上井 美里
2. 発表標題 PARP inhibitors elicit a cellular senescence-mediated inflammatory response in HR-proficient cancer cells
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akihiro Ohashi
2. 発表標題 A CDC7-selective inhibitor, TAK-931, induces replication stress-mediated mitotic aberration and leads to antiproliferation in a broad range of cancer cells
3. 学会等名 The 94th Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society 2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akihiro Ohashi
2. 発表標題 Molecular mechanism and potential target indication of TAK-931, a novel CDC7-selective inhibitors
3. 学会等名 The 80th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association 2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Morita T.Y., Yu J., Kashima Y., Tanaka K., Hakozaiki Y., Kageyama S., Nakamura A., Lightcap E., Niu H., Kannan K., and Ohashi A.
2. 発表標題 CDC7 inhibitor-induced replication stress generates inflamed aneuploid cells to sensitize immune checkpoint inhibitors
3. 学会等名 The 32nd EORTC-NCI-AACR symposium, 2021. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomoko Yamamori Morita, Jie Yu, Yukie Kashima, Kosuke Tanaka, Tatsunori Minamide, Yumi Hakozaiki, Shun-ichiro Kageyama, Akito Nakamura, Eric Lightcap, Huifeng Niu, Karuppiiah Kannan, and Akihiro Ohashi
2. 発表標題 The CDC7 inhibitor-induced replication stress inflames the aneuploid cells to sensitize immune checkpoint inhibitors
3. 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan., 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hakozaiki Y., Kashima Y., Morita T.Y., Tanaka K, Kobayashi S.S. and Ohashi A.
2. 発表標題 CENP-E inhibition generates micronucleus formation activating the cGAS-STING pathway in cancer cell.
3. 学会等名 AACR Annual meeting, 2021. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Morita T.M., Haeno H, Makinoshima H, Suzuki A, Kobayashi S.S. and Ohashi A.
2. 発表標題 Property analysis of chromosomal instability adapted cells using multi omics approaches.
3. 学会等名 AACR Annual meeting, 2021. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Morita Y.T., Haeno H., Makinoshima H., Suzuki A., Kobayashi S.S., Ohashi A.
2. 発表標題 Property analysis of chromosomal instability adapted cells using multi omics approaches
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hakozaki Y., Kashima Y., Morita Y.T., Kosuke Tanaka, Kobayashi S.S., Ohashi A.
2. 発表標題 CENP-E inhibition generates micronucleus formation activating the cGAS-STING pathway in cancer cells
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 箱崎優美, 鹿島幸恵, 小林進, 大橋紹宏
2. 発表標題 M期キネシタンパクCENP-Eの活性阻害は癌細胞の小核形成を促進し、cGAS-STING経路を活性化させる
3. 学会等名 日本分子生物学会年会 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鎌田 諒
2. 発表標題 CENP-E阻害剤は染色体不安定性を誘導し自然免疫応答を惹起する
3. 学会等名 第9回がん代謝研究会 in 松山
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大橋 紹宏
2. 発表標題 ROSをターゲットとしたAg5の細胞死メカニズム
3. 学会等名 第9回がん代謝研究会 in 松山 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大橋 紹宏、鎌田 諒
2. 発表標題 抗酸化システムをターゲットとした新規銀イオンクラスターAg5の細胞死誘導機構の解明
3. 学会等名 第27回 日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山本 岳、鎌田 諒、大橋 紹宏
2. 発表標題 KRAS G12C 変異陽性非小細胞肺癌においてWEE1阻害はsotorasibの効果を増強する.
3. 学会等名 第27回 日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鎌田 諒、大橋 紹宏
2. 発表標題 CENP-E阻害剤は染色体の不均衡分配を誘導し小核形成と免疫応答を惹起する
3. 学会等名 27回 日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 仲尾 岳大, 齋藤 仁志, 鎌田 諒, 山本 岳, 山内 豊大, 山盛(森田) 智子, 上井 美里, 眞島 千晶, 向原 徹, 大橋 紹宏
2. 発表標題 CTNNB1・PIK3CA共存遺伝子変異を持つ子宮体癌におけるWnt/β-Cateninシグナルの抗腫瘍効果
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鎌田 諒, 山内 豊大, 齋藤 仁志, 榮 雄大, 山盛 智子, Fernando Dominguez, Ross Breckenridge, Martin Treder, 大橋 紹宏
2. 発表標題 ROSをターゲットとした新規クラスター化合物Ag5の細胞死メカニズム
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鎌田 諒, 齋藤 仁志, 箱崎 優美, 鹿島 幸恵, 山本 岳, 眞島 千晶, 山盛 智子, Pinyi Lu, 大橋 紹宏
2. 発表標題 CENP-E阻害剤は染色体不均等分配を惹起し小核形成とcGAS-STING経路を活性化する
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鎌田 諒, 山内 豊大, 齋藤 仁志, 榮 雄大, 山盛 智子, Fernando Dominguez, Ross, Breckenridge, Martin Treder, 大橋 紹宏
2. 発表標題 新規クラスター化合物Ag5の細胞死誘導メカニズムの解明
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山盛(森田) 智子, 箱崎 優美, 藤本 祐未, 齋藤 仁志, 鹿島 幸恵, 鎌田 諒, 眞島 千晶, 清野 透, 堀居 拓郎, 牛尼 美年子, 平岡 弓枝, 榮 雄大, 仲尾 岳大, 原野 謙一, 古川 孝広, 藤井 誠志, 桑田 健, 吉田 輝彦, 向原 徹, 大橋 紹宏
2. 発表標題 BRCA2非翻訳領域上に存在する新規生殖細胞系列突然変異のメカニズム解析
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kamata R., Saito H., Hakozaki H., Kashima Y., Yamamoto G., Morita TY, Lu P and Ohashi A.
2. 発表標題 PI3K-AKT-mTOR signaling pathways play important roles in chromosomal instability-induced innate immune response in cancer cells.
3. 学会等名 American Association for Cancer Research Annual Meeting 2024 (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yamamoto G., Tanaka K, Kamata R, Nakao T, Mori S, Liu J, Kobayashi SS, and Ohashi A
2. 発表標題 WEE1 inhibition prevents and overcomes resistance to KRAS inhibitors in lung cancer by enhancing MCL1-mediated apoptosis
3. 学会等名 American Association for Cancer Research Annual Meeting 2024 (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yamashita A., ZhangJG., Mashima C, Kamata R, Morita TY, Nakayama I., Kawazoe A., Shitara K., Yano T., Xu Q., Ohashi A., and Saito T
2. 発表標題 Transcriptomic landscape of tumor microenvironment in gastric cancer in treatment with different types of cancer drugs
3. 学会等名 American Association for Cancer Research Annual Meeting 2024 (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Lu P., Kamata R., Weil1 MR., Ohashi N, Ohashi A., and Stahlberg EA
2. 発表標題 Computational Modeling-based Discovery of Novel Anticancer Drug Candidates Targeting Centromere-associated Protein E (CENP-E)
3. 学会等名 American Association for Cancer Research Annual Meeting2024 (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Tanaka K., Adachi Y., Yoshiya M., Owari T., Yamamori-Morita T., Ohashi A., Kobayashi S, Koyama S, and Nishikawa H.
2. 発表標題 Targeting mtDNA dynamics enhances immunogenicity and sensitizes KRAS mutant cancers to PD-1 blockade
3. 学会等名 American Association for Cancer Research Annual Meeting 2024 (国際学会)
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Fergus J. Couch https://www.mayo.edu/research/faculty/couch-fergus-j-ph-d/bio-00027515 Fergus J. Couch https://www.mayo.edu/research/faculty/couch-fergus-j-ph-d/bio-00027515
--

6. 研究組織			
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	向原 徹 (Mukohara Toru) (80435718)	国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院・科長 (82606)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	桑田 健 (Kuwata Takeshi) (00327321)	国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院・部門長 (82606)	
研究分担者	堀居 拓郎 (Horii Takuro) (00361387)	群馬大学・生体調節研究所・准教授 (12301)	
研究分担者	鹿島 幸恵 (Kashima Yukie) (80831883)	東京大学・大学院新領域創成科学研究科・准教授 (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関