

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03541

研究課題名(和文) 新規CDC7キナーゼ阻害剤TAK-931の併用療法開発に向けた橋渡し研究

研究課題名(英文) Combination treatment with CDC7 inhibitor and DNA damage agents enhances antiproliferative activity in multiple preclinical models

研究代表者

大橋 紹宏 (Akihiro, Ohashi)

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) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：CDC7阻害剤TAK-931を世界に先駆け創出した創薬経験より発展させながら、本研究において以下の内容を明らかとした。1)大規模併用スクリーニングを行いTAK-931とDNA損傷剤が併用効果を示すことを明らかとした。2)リン酸化プロテオミクス解析を行い、DNA損傷剤との併用効果の細胞内シグナルの動きを明らかとした。3)上記細胞内シグナル変動の生物学的意義を、細胞・分子生物学的アプローチやsiRNAスクリーニングを用いて明らかとした。4)臨床腫瘍株(PDX)モデルを用いたin vivo併用薬効試験を行い上記併用効果の臨床応用への可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

併用療法研究によりTAK-931と相乗効果を示す化学療法剤が同定されれば、併用パートナーの対象癌種を主軸においた「対象疾患の絞り込み」が可能となりTAK-931の開発戦略を決定する上で非常に重要な情報となる。「併用効果=合成致死」ととらえることができるため、併用パートナーの作用機序情報を活用しながら、ケミカルバイオロジーと薬理学アプローチからCDC7キナーゼの新規メカニズム解明にもつながる。TAK-931の新規併用療法の立案という臨床的意義を示すと同時にCDC7キナーゼの新規メカニズム解明といった癌の基礎研究に対しても貢献していきたい。

研究成果の概要(英文)：We developed a highly specific CDC7 inhibitor, TAK-931, as a clinical cancer therapeutic agent. This study aimed to identify the potential combination partners of TAK-931 for guiding its clinical development strategies. Unbiased high-throughput chemical screening revealed that the highest synergistic antiproliferative effects observed were the combinations of DNA-damaging agents with TAK-931. Functional phosphoproteomic analysis demonstrated that TAK-931 suppressed homologous recombination repair activity, delayed recovery from double-strand breaks, and led to accumulation of DNA damages in the combination. Whole-genome small interfering RNA library screening identified sensitivity-modulating molecules, which propose the experimentally predicted target cancer types for the combination, including pancreatic, esophageal, ovarian, and breast cancers. The efficacy of combination therapy in these cancer types was preclinically confirmed in the corresponding primary-derived xenograft models.

研究分野：がんの創薬研究

キーワード：DNA複製ストレス CDC7キナーゼ 低分子阻害剤 Drug Discovery 橋渡し研究 トランスクリプトーム解析 バイオマーカー 薬効・薬理研究

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

がん細胞において、遺伝子の再構成や突然変異の蓄積、染色体異数性などの「ゲノムの不安定性」が頻りに観察される。一方で「複製ストレス」と呼ばれる DNA 合成期の複製異常がゲノムの不安定の主要因されており、ゲノムの不安定性を有する癌細胞は恒常的に複製ストレスにもさらされていると考えられる。申請者らの研究開発チームは DNA 複製・修復機構の中心プレーヤーである cell division cycle 7 (CDC7) キナーゼを特異的に阻害する低分子化合物 TAK-931 (国際一般名称 Simurosertib) の創出に世界に先駆け成功した (Science Advances 2019)。ハイスループット酵素アッセイ系の構築や CDC7 阻害化合物のデザインが難しいため、世界的に見ても CDC7 を狙った低分子化合物の研究・開発は遅れている。TAK-931 は高活性、高選択性、drug-likeness を有した CDC7 特異的阻害化合物として創出され、日本発の新規癌治療薬を目指して臨床試験が進められている。前臨床試験において、薬物動態 (PK) と薬力学 (PD) 共に良好なプロファイルを示すとともに、幅広い癌種モデルで TAK-931 の強い薬効が確認された (Science Advances 2019)。また、多くの患者由来固形癌モデルで強い薬効が観察されたことから、難治性固形癌に対する TAK-931 の治療効果が期待される。2015 年 3 月に固形癌をターゲットとした TAK-931 の第一相臨床試験が国立がん研究センター (NCC) で開始されており、日本発のファーストインクラス (FIC) 癌治療化合物候補として期待されている (2018 年 ASCO)。また、グローバル第二相臨床試験も 2017 年 11 月から米国と日本 (NCC) を拠点に進められている (NCT02699749, NCT03708211, NCT03261947)。

### 2. 研究の目的

複製ストレスに対する癌細胞の脆弱性を狙った新規分子標的治療薬候補として、CDC7 阻害剤 TAK-931 (国際一般名称: Simurosertib) を世界に先駆け創出した (Science Advances 2019)。特に TAK-931 のような First-in-Class の癌分子標的治療薬においては、患者選別・層別化戦略を立案するトランスレーショナルリサーチ (TR) は開発戦略の重要な柱である。患者選別・層別化に向けた前臨床 TR は大きく「バイオマーカー研究」と「併用療法研究」からなる。申請者らのグループが実施した前臨床薬効試験とオミックス解析による「バイオマーカー研究」はすでに報告済みであるが (Science Advances 2019)、併用療法研究については他グループの CDC7 阻害剤も含め先行報告はない。併用療法研究により TAK-931 と相乗効果を示す化学療法剤が同定されれば、併用パートナーの対象癌種を主軸においた「対象疾患の絞り込み」が可能となり、TAK-931 の開発戦略を決定する上で非常に重要な情報となる。また、併用療法研究は TAK-931 の新規作用機序解明という点でも非常に有効な研究アプローチである。「併用効果=合成致死」ととらえることができるため、併用パートナーの作用機序情報を活用しながら、ケミカルバイオロジーと薬理学アプローチから CDC7 キナーゼの新規メカニズム解明にもつながる。本研究を通じて、TAK-931 の新規併用療法の立案という臨床的意義を示すと同時に、CDC7 キナーゼの新規メカニズム解明といった癌の基礎研究に対しても貢献していきたい。

本研究では、これまでの前臨床・臨床知見をより発展させながら、1) 大規模併用スクリーニングを行い、TAK-931 がどのような化学療法剤と併用効果を示すかを明らかとする、2) リン酸化プロテオミクス解析を行い、上記併用効果の細胞内シグナルの動きを明らかとする、3) 上記細胞内シグナル変動の生物学的意義を、細胞・分子生物学的アプローチや siRNA スクリーニングを用いて明らかとする、4) 臨床腫瘍株 (PDX) モデルを用いた in vivo 併用薬効試験を行い、上記併用効果の臨床応用への可能性を示すことを目的とし、共同研究者と協力しながら研究を進めて予定である。これらの科学的な知見と国立がん研究センターが有する豊富な臨床情報や産学連携の創薬プラットフォームとをうまく融合させながら、DNA 複製ストレスをターゲットとした新規治療法の開発が本研究の最終目標である。

### 3. 研究の方法

**実験①: TAK-931 と化学療法剤もしくは IR との in vitro 併用スクリーニング (図 1)**

A549, COLO205, H460, HCT116, SW48, SW620 の 6 種類のがん細胞株を 384 ウェルプレートに播種を行い、化学療法剤ライブラリー 50 化合物と TAK-931 の in vitro 併用試験を実施した。72 時間の化合物処理後に細胞内 ATP 量を測定し、生存率とコンビネーションインデックスを算出した。

**実験②: IR 併用処理のリン酸化プロテ**

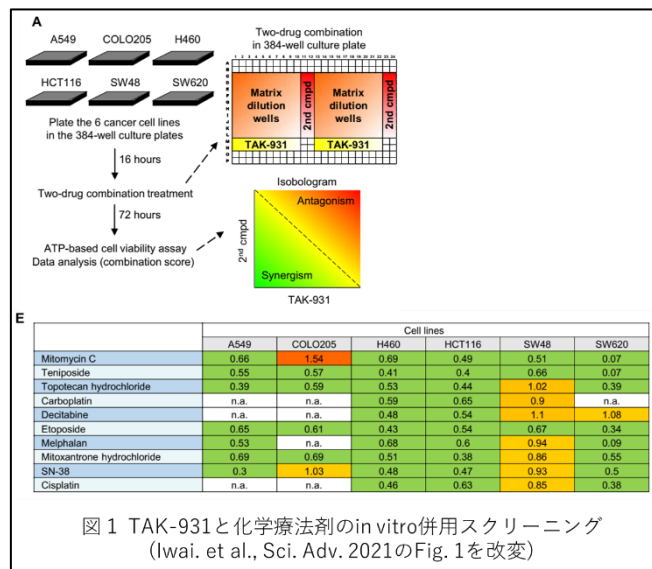


図 1 TAK-931 と化学療法剤の in vitro 併用スクリーニング (Iwai, et al., Sci. Adv. 2021の Fig. 1 を改変)

【1 研究目的、研究方法など (つづき)】

ミクス解析および作用機序解明 (図 2-3)

リン酸化プロテオーム解析により「放射線 (IR) 単独処理」と「TAK-931 と IR の併用処理」の比較試験を行った。SILAC ラベルした NCI-H460 細胞に IR 単独もしくは TAK-931 と IR 併用処理を行い、処理後 4 時間、24 時間でサンプル回収、リン酸化プロテオミクス解析を実施した。リン酸化が変動したタンパクについてパスイ解析を行い、TAK-931 と IR の併用処理で変動するシグナル経路について可視化を行った。

さらに作用機序解析として 53BP1 のフォーカス形成を DNA 二重鎖損傷 (DSB) の指標として

用い、IR 単独処理と併用処理間における DNA 修復の経時的変化を調べた。さらに TAK-931 が相同組み換え活性制御する可能性について調べるために、DR-GFP レポータープラスミドを用いた相同組み換え修復アッセイを実施した。

実験③ : SN38 併用処理における siRNA ライブラリースクリーニング (図 4)

TAK-931 (1000 nM) とトポイソメラーゼ阻害剤 SN38 (10 nM) 併用処理における siRNA ライブラリースクリーニングを H460 細胞で実施した。siRNA ライブラリーには 21, 591 遺伝子をターゲットとした 64, 773 siRNA からなる固相化 genome-wide siRNA ライブラリーを使用した。スクリーニングにはアポトーシスの指標である Caspase-3/7 活性をリードアウトとして用いた。Upregulator および Downregulator ヒット遺伝子についてパスイ解析を行い、感受性に関与するシグナル経路について可視化を行った。

実験④ : ヒト臨床腫瘍モデルを用いた in vivo 併用薬効試験 (図 5)

実験③の siRNA スクリーニングのヒット遺伝子の発現パターンを元に TAK-931 と DNA 損傷剤との併用療法に感受性を示すがん種の予測し、乳がん、卵巣がん、食道がん、すい臓がんの 4 がん腫を選択した。患者由来腫瘍マウス皮下移植モデル (PDX) において、各々のがん種の標準治療薬 (PARP 阻害剤 (乳がん、卵巣がん)、CPT-11 食道がん、すい臓がん)、Gemcitabine (すい臓がん)、5-FU (食道がん)、放射線 (すい臓がん)) との併用試験を実施した。薬剤投与期間は 21 日とし、投与期間終了後も腫瘍増殖の経過観察を行った。

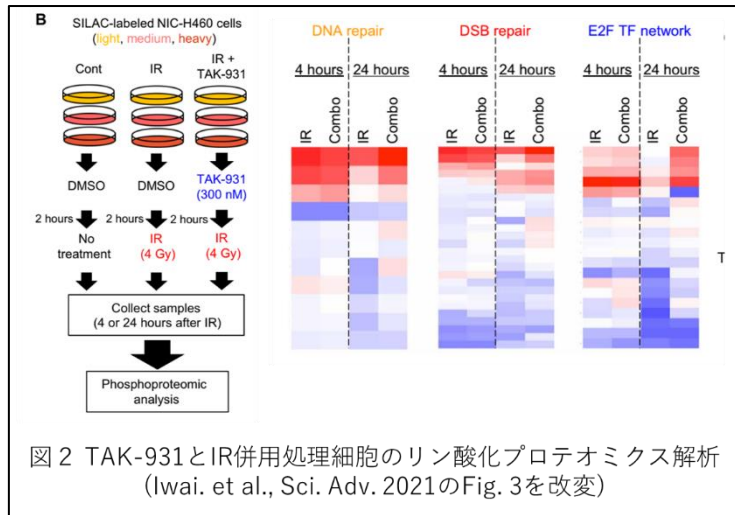


図 2 TAK-931 と IR 併用処理細胞のリン酸化プロテオミクス解析 (Iwai. et al., Sci. Adv. 2021 の Fig. 3 を改変)

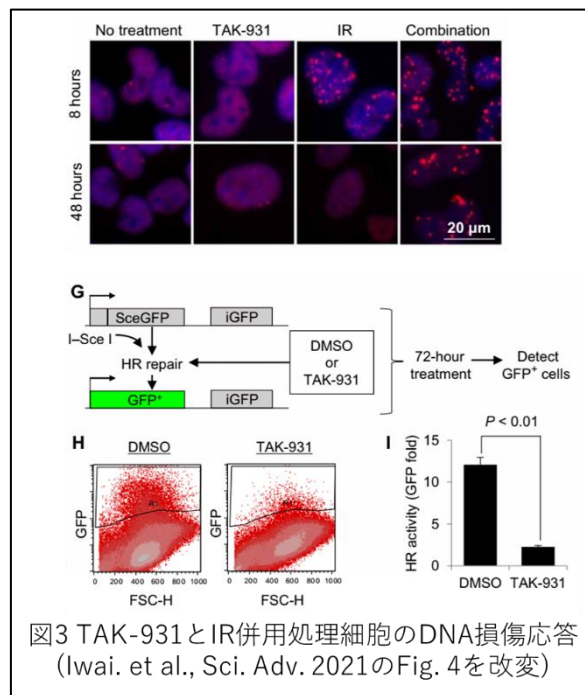


図 3 TAK-931 と IR 併用処理細胞の DNA 損傷応答 (Iwai. et al., Sci. Adv. 2021 の Fig. 4 を改変)

4. 研究成果

本研究における研究計画を下記の 4 つの項目に分け、新規化合物 TAK-931 を用いたケミカルバイオロジーを中心に、分子・細胞生物学的アプローチ、遺伝子改変モデル、臨床データベースや臨床検体サンプルなど、国立がん研究センターが所有するリサーチアセットと産学連携の研究体制を最大限に活用し、多角的かつ効率的に競争力のある研究を進めてきた。本研究成果はオンライン版サイエンス姉妹紙 Science Advances (2021) にて発表を行っている。

<https://www.science.org/doi/full/10.1126/sciadv.abf0197>

実験① : TAK-931 と化学療法剤もしくは IR との in vitro 併用スクリーニング

実験② : IR 併用処理のリン酸化プロテオミクス解析 (実施済) および作用機序解明

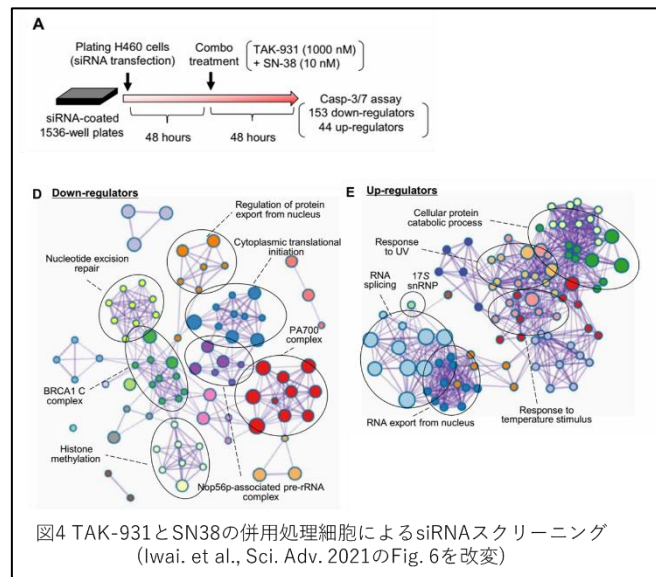
実験③ : SN38 併用処理における siRNA ライブラリースクリーニング

実験④ : ヒト臨床腫瘍モデルを用いた in vivo 併用薬効試験

【1 研究目的、研究方法など (つづき)】

実験① : TAK-931 と化学療法剤もしくは IR との in vitro 併用スクリーニング (図 1)

TAK-931 は First-in-Class 化合物のため既存の抗癌剤への薬理効果は明らかとされていない。まず申請者らは A549, COLO205, H460, HCT116, SW48, SW620 の 6 種類の代表的ながん細胞株において、化学療法剤ライブラリー 50 化合物と TAK-931 の網羅的 in vitro 併用試験 (double-agent study) を行った。コンビネーションインデックスにより併用効果を評価したところ、DNA 損傷剤の中でもシスプラチンやカルボプラチンなどの DNA 架橋剤、SN38 やエトポシドなどのトポイソメラーゼ阻害剤に対して TAK-931 は併用相乗効果を示すことが明らかとなった。さらに DNA に直接二重鎖切断 (DSB) を誘導する放射線 (IR) に対しても強い併用効果があり、TAK-931 は DSB を誘導する化学療法剤や IR の抗腫瘍効果を増強させると考えられる。これらの情報は TAK-931 併用療法の戦略開発に加え、CDC7 阻害の新規作用機序を理解する上でも非常に重要と考えられる。



実験② : IR 併用処理のリン酸化プロテオミクス解析および作用機序解明

実験②-A. IR 併用処理のリン酸化プロテオミクス解析 (図 2)

上記の DNA 損傷剤との併用処理後の細胞内シグナル変動を網羅的に調べるため、リン酸化プロテオーム解析により「IR 単独処理」と「TAK-931 と IR の併用処理」の比較試験を行った。短時間処理 (4 時間) では「IR 単独処理」と「併用処理」の間で共通のリン酸化変動が観察されたのに対し、長時間処理 (24 時間) では「併用処理」特異的に変動するリン酸化シグナル経路として DNA repair, DSB repair, E2F TF などの DNA 修復経路の GO term がヒットした。また、24 時間後の IR 単独処理では DNA 修復経路のリン酸化状態が定常状態に戻っているのに対し、24 時間後の併用処理では DNA 修復経路の高活性化状態が維持されていたことから、TAK-931 との併用処理では IR 照射後の DNA 修復に遅延が生じている可能性が考えられる。BI 解析をさらに進め各々のリン酸化シグナル経路におけるリン酸化タンパクの動態を詳細にとらえながら、TAK-931 と DNA 修復遅延との関連性をさらに調べていく予定である。

実験②-B. IR 併用効果の作用機序解明 (図 3)

CDC7 キナーゼの DNA 修復制御について先行報告はほとんどないため、リン酸化プロテオミクスの結果が示唆する「TAK-931 処理による IR 照射後の DNA 修復遅延」が実際に生じているかは不明である。そこで我々は 53BP1 のフォーカス形成を DSB の指標として用い、IR 単独処理と併用処理間における DNA 修復の経時的変化を調べた。リン酸化プロテオミクスの動態と同様に、IR 単独処理では処理後 8 時間で観察された「53BP1 のフォーカス形成」が処理後 48 時間では定常状態にまで低下していることが明らかとなった。このことは IR 処理後 48 時間で DNA 修復がほぼ完遂していることを示唆している。一方 TAK-931 併用処理では、IR 処理後 48 時間において 60%以上の細胞が 53BP1 のフォーカス形成陽性細胞であり、TAK-931 処理が IR 照射後の DNA 修復の遅延を引き起こしていると考えられる。さらに DR-GFP レポータープラスミドを用いた相同組み換え修復アッセイにおいて、TAK-931 が相同組み換え活性を抑制していることが明らかとなった。つまり、TAK-931 が相同組み換え活性を阻害することで DNA 修復の遅延を誘導し、その作用機序を介し化学療法剤や IR の抗腫瘍効果を増強させていると考えられる。この TAK-931 の新規作用機序をさらに詳細に調べるため、1) コメットアッセイを用いた DNA 修復の経時的変化の可視化に加え、2) DNA 修復タンパク群のフォーカス形成の確

【1 研究目的、研究方法など (つづき)】

認、3) DNA 損傷反応 (DDR) タンパクの活性化およびその経時的変化、4) 他の DNA 損傷剤での DNA 修復遅延の影響、等の多面的にデータを収集し、「TAK-931 処理による DNA 修復遅延」の分子メカニズムを俯瞰的にとらえる予定である。

実験③ : SN38 併用処理における siRNA ライブラリースクリーニング (図 4)

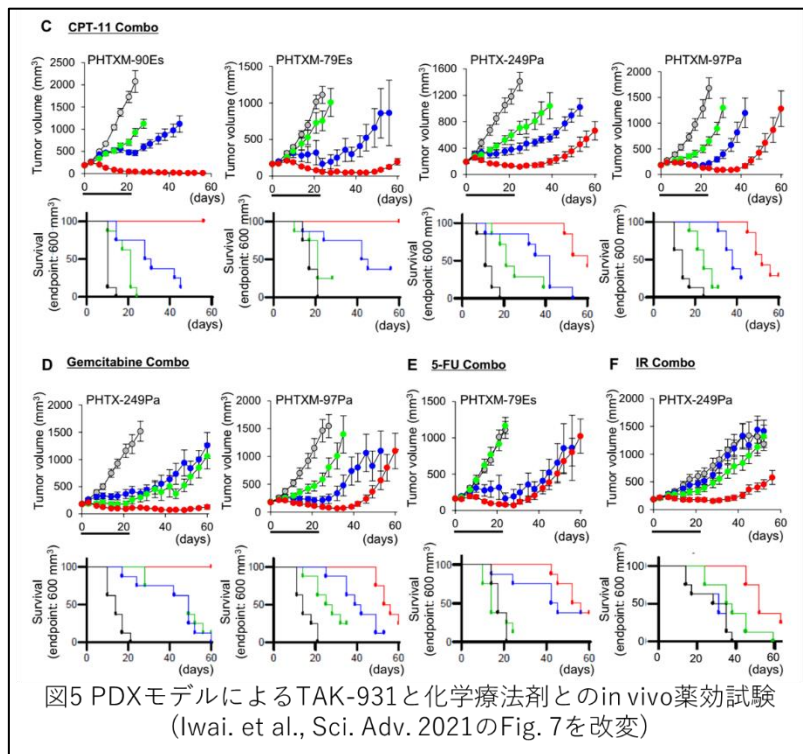
TAK-931 の DNA 損傷剤への併用効果にどのような因子が関与しているかを調べるために、siRNA ライブラリースクリーニングを実施した。固相化 siRNA プレートへの物理的な損傷を避けるため、IR ではなくトポソメラーゼ阻害 SN38 との併用を選択し、siRNA ライブラリーには 21,591 遺伝子をターゲットとした 64,773 siRNA からなる genome-wide siRNA ライブラリーを使用した。スクリーニングにはアポトーシスの指標である Caspase-3/7 活性をリードアウトとして用いた。スクリーニングの結果、BRCA1、CHECK1、BARD1 など 153 遺伝子をターゲットとする siRNA が TAK-931 と SN38 併用による Caspase-3/7 活性を抑制することが明らかとなった(downregulator)。これら downregulator に加え Caspase-3/7 活性を上昇させる 44 遺伝子をターゲットとした siRNA も検出できた (upregulator)。これら 153 downregulator と 44 upregulator の遺伝子群でパスウェイ解析を行ったところ、PA700 complex、Cytoplasmic translational initiation、BRCA1 Complex、pre-rRNA complex、Regulation of protein export from nucleus など種々の hallmarks がヒットし、これら複合的なシグナルネットワーク経路が TAK-931 と SN38 併用併用効果に関与していることが示唆された。

実験④ : ヒト臨床腫瘍モデル (PDX) を用いた in vivo 併用薬効試験 (図 5)

実験③の siRNA スクリーニングの 39 ヒット遺伝子の発現パターンを公共のデータベース TCGA で情報解析を行い、TAK-931 と DNA 損傷剤との併用療法に感受性を示すがん種の予測を行った。感受性予測スコアが高かったがん種として乳がん、卵巣がん、食道がん、すい臓がんがヒットしたため、これらのがん種の標準治療薬との併用試験を PDX モデルにて実施した。

PARP 阻害剤との併用

(乳がん、卵巣がん)、CPT-11 との併用 (食道がん、すい臓がん)、Gemcitabine との併用 (すい臓がん)、5-FU との併用 (食道がん)、放射線との併用 (すい臓がん) のいずれの試験においても単剤に比べ併用療法における強い抗腫瘍効果が確認された。これら結果は TAK-931 と DNA 損傷化学療法剤との併用療法の有効性を強く示唆していると考えられる。引き続き TAK-931 新規併用療法の戦略立案に役立つデータを取得していく予定である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

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 Yukie, Togashi Yosuke, 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 -

1. 著者名 Sakamoto Yoshitaka, Xu Liu, Seki Masahide, Yokoyama Toshiyuki T., Kasahara Masahiro, Kashima Yukie, Ohashi Akihiro, Shimada Yoko, Motoi Noriko, Tsuchihara Katsuya, Kobayashi Susumu S., Kohno Takashi, Shiraishi Yuichi, Suzuki Ayako, Suzuki Yutaka	4. 巻 30
2. 論文標題 Long-read sequencing for non-small-cell lung cancer genomes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genome Research	6. 最初と最後の頁 1243 ~ 1257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gr.261941.120	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 Tsumura Ryo, Koga Yoshikatsu, Hamada Akinobu, Kuwata Takeshi, Sasaki Hiroki, Doi Toshihiko, Aikawa Katsuji, Ohashi Akihiro, Katano Ikumi, Ikarashi Yoshinori, Ito Mamoru, Ochiai Atsushi	4. 巻 111
2. 論文標題 Report of the use of patient derived xenograft models in the development of anticancer drugs in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3386 ~ 3394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14564	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 Kurasawa Osamu, Miyazaki Tohru, Homma Misaki, Oguro Yuya, Imada Takashi, Uchiyama Noriko, Iwai Kenichi, Yamamoto Yukiko, Ohori Momoko, Hara Hideto, Sugimoto Hiroshi, Iwata Kentaro, Skene Robert, Hoffman Isaac, Ohashi Akihiro, Nomura Toshiyuki, Cho Nobuo	4. 巻 63
2. 論文標題 Discovery of a Novel, Highly Potent, and Selective Thieno[3,2- <i>d</i> ]pyrimidinone-Based Cdc7 Inhibitor with a Quinuclidine Moiety (TAK-931) as an Orally Active Investigational Antitumor Agent	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 1084 ~ 1104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.9b01427	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 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 -

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 13件）

1. 発表者名 R. Kamata, Y. Hakozaiki, Y. Kashima, T.Y. Morita, P. Lu, A. Ohashi.
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 on Molecular Targets and Cancer Therapeutics (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomoko Yamamori Morita, Jie Yu, Yukie Kashima, Kosuke Tanaka, Tatsunori Minamide, Chiaki Mashima, Yumi Hakozaiki, Shun-ichiro Kageyama, Akito Nakamura, Eric Lightcap, Huifeng Niu, Karuppiah Kannan, Akihiro Ohashi.
2. 発表標題 CDC7 inhibitor-induced replication stress generates inflamed aneuploid cells to sensitize immune checkpoint inhibitors.
3. 学会等名 AACR Annual meeting 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kosuke Tanaka, Tomoko Yamamori Morita, Yumi Hakozaiki, Miyuki Yoshiya, Chiaki Mashima, Liu Jie, Shun-ichiro Kageyama, Akihiro Ohashi, Susumu Kobayashi.
2. 発表標題 Combined MEK and Mitophagy Inhibition Promotes mtDNA-Mediated Innate Immunity in KRAS-Mutant Cancers
3. 学会等名 AACR Annual meeting 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022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	鎌田 諒、箱崎 優美、鹿島 幸恵、山盛（森田） 智子、Lu Pinyi、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 2022（国際学会）
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	山内 豊大、鎌田 諒、榮 雄大、山盛 智子、Fernando Dominguez、Ross Breckenridge、Martin Treder、大橋 紹宏.
2. 発表標題	抗酸化システム阻害をターゲットとした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45回日本分子生物学会年会 2022（国際学会）
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	山本岳、田中広祐、鎌田諒、山内豊大、劉潔、大橋紹宏、小林進.
2. 発表標題	KRASG12C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 2022
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 鎌田 諒、箱崎 優美、鹿島 幸恵、山盛(森田) 智子、Lu Pinyi、大橋 紹宏
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 2022 (国際学会)
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 Hakozaki 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 Yu J., Kashima Y., Kageyama S., Niu H., Kannan K., and Ohashi A.
2. 発表標題 A CDC7-Selective Inhibitor, TAK-931, suppresses homologous recombination repair activity to enhance antiproliferative activity of a PARP inhibitor
3. 学会等名 The 32nd EORTC-NCI-AACR symposium, 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Morita T. Y., Haeno H., Makinoshima H., Suzuki A., Kobayashi S. S., and Ohashi A. Multi-omics approaches to clarify adaptive mechanisms of cancer cells to antiproliferative effects by chromosomal instability
2. 発表標題 Multi-omics approaches to clarify adaptive mechanisms of cancer cells to antiproliferative effects by chromosomal instability
3. 学会等名 The 32nd EORTC-NCI-AACR Symposium, 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamamori T. M., Ohashi A., Haeno H., Makinoshima H., Suzuki A., and Kobayashi S. S.
2. 発表標題 Adaptation to chromosomal instability-mediated antiproliferative stresses causes metabolic modification in cancer cells.
3. 学会等名 The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 2020. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hakozaki Y., Fujimoto Y., Kobayashi S.S., Ushima M., Hiraoka Y., Harano K., Kogawa T., Fujii S., Kuwata T., Yoshida T., Ohashi A., and Mukohara T.
2. 発表標題 A novel germline mutation in the non-coding region of BRCA2, c.-40+1 G>A, is associated with hereditary breast cancer.
3. 学会等名 The 113th AACR Annual Meeting, 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Junyan Du, Riu Yamashita, Yumi Hakozaki, Akihiro Ohashi, Tomoko Yamamori Morita, Kosuke Tanaka, Katsuya Tsuchihara, Shun-ichiro Kageyama.
2. 発表標題 RIG-I pathway regulates radiotherapy-induced immune response in cancer cells.
3. 学会等名 The 43th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan 2020
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	影山 俊一郎  (Kageyama Shun-Ichiro)  (60644979)	国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院・医員   (82606)	
研究分担者	小林 進  (Kobayashi Susumu)  (70792836)	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・分野長   (82606)	
研究分担者	鹿島 幸恵  (Yukie Kashima)  (80831883)	東京大学・大学院新領域創成科学研究科・特任助教   (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			
米国	Millennium Pharmaceuticals, Inc.			