

Title	K-Ras変異を有する不均一性肺腺がんに対する新規治療標的とバイオマーカーの探索
Sub Title	Novel therapeutic targets and biomarkers in heterogeneous lung adenocarcinoma with the KRAS gene mutation
Author	有馬, 好美(Arima, Yoshimi)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>EGFRあるいはKRAS遺伝子変異は肺がんの約50-60%に検出され, Rasシグナル関連分子の活性化がみられる。EGFR遺伝子変異を有する非小細胞肺がんに対する治療薬としてチロシンキナーゼ阻害剤が一般的に使用されるようになったが, KRAS遺伝子変異を有する肺がんに対しては未だ治療法が確立されていない。さらに, 腫瘍内不均一性をもつKRAS遺伝子変異非小細胞肺がんは, 化学療法に対してより抵抗性を示し全生存期間が短いという臨床的特徴がある。そこで私たちは, KRAS遺伝子変異を有する不均一な肺腺がんの動物モデルを作製し, 新規治療標的およびバイオマーカーの探索を行うことによって, 新規治療法を開発することを目的とし本研究を行っている。</p> <p>3年間の研究期間で, K-Ras変異を有する肺がんの不均一性を規定する分子の同定とバイオマーカーの開発, そして新たな治療戦略の開発を行う予定である。1年目である本年度は, マウス肺細胞を単離した後, 3次元培養オルガノイドにより幹細胞性を高く維持する細胞を濃縮培養し, それらの細胞にKRasG12Vを導入することによって腫瘍形成細胞を作製した。この細胞を免疫能が正常な同系マウス(肺, 腎被膜下, 皮下)に移植すると, ヒト肺腺がんに酷似した不均一性腫瘍を形成することができる。マウスに形成された腫瘍の組織学的解析, および, 腫瘍形成細胞の特性について解析を行い, KRasG12Vによって不均一な腫瘍が形成されるためのカギとなる分子の同定を行った。また, マウスモデルと肺がん患者サンプルにおける候補分子の発現を解析し, 候補分子が治療のための標的因子またはバイオマーカーとなる可能性について検討を行っているところである。</p> <p>About 50 to 60% of lung cancer patients have mutations in their EGFR or KRAS genes. The tyrosine kinase inhibitor has generally been used as a therapeutic agent for non-small cell lung cancer (NSCLC) with the EGFR gene mutation. At this time, however, there are no targeting agents for NSCLC with the KRAS gene mutation. KRAS gene mutant NSCLCs are histologically heterogeneous and have clinical features showing resistance to chemotherapies and these patients have short overall survival rates. Consequently, we are attempting to develop a novel therapeutic strategy by establishing mouse models of heterogeneous lung adenocarcinoma with the KRAS gene mutation.</p> <p>Within a 3-year research period, we intend to identify the principal molecules that induce heterogeneity in lung adenocarcinoma, which are associated with the KRAS gene mutation. Furthermore, we intend to develop novel therapeutic targets and/or biomarkers in lung adenocarcinoma. We developed syngeneic mouse models based on a combination of the organoid 3D culture technique and the inoculation of oncogene-expressed lung cells into the syngeneic mice. We isolated the lung cells from the mice and maintained these cells as organoids under 3D culture conditions. Those cells were then infected with retroviruses expressing KRASG12V. Heterogeneous tumors formed in the syngeneic mice when we inoculated the KRASG12V-expressing cells into the lungs, renal sub-capsules, or subcutaneous tissues of the syngeneic mice. The tumors histologically resembled human lung adenocarcinomas. In order to identify the key molecules that form heterogeneous tumors driven by the KRASG12V, we are investigating the characteristics of the tumor-initiating cells that we have established. Additionally, we are analyzing the expression of the candidate molecules in our mouse tumors and in clinical samples.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170286">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170286</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部附属先端医科学研究所	職名	助教	補助額	500（特B）千円
	氏名	有馬 好美	氏名（英語）	Yoshimi Arima		
研究課題（日本語）						
K-Ras 変異を有する不均一性肺腺がんに対する新規治療標的とバイオマーカーの探索						
研究課題（英訳）						
Novel Therapeutic Targets and Biomarkers in Heterogeneous Lung Adenocarcinoma with the KRAS Gene Mutation						
1. 研究成果実績の概要						
<p>EGFR あるいは KRAS 遺伝子変異は肺がんの約 50-60%に検出され、Ras シグナル関連分子の活性化がみられる。EGFR 遺伝子変異を有する非小細胞肺がんに対する治療薬としてチロシンキナーゼ阻害剤が一般的に使用されるようになったが、KRAS 遺伝子変異を有する肺がんに対しては未だ治療法が確立されていない。さらに、腫瘍内不均一性をもつ KRAS 遺伝子変異非小細胞肺がんは、化学療法に対してより抵抗性を示し全生存期間が短いという臨床的特徴がある。そこで私たちは、KRAS 遺伝子変異を有する不均一な肺腺がんの動物モデルを作製し、新規治療標的およびバイオマーカーの探索を行うことによって、新規治療法を開発することを目的とし本研究を行っている。</p> <p>3 年間の研究期間で、K-Ras 変異を有する肺がんの不均一性を規定する分子の同定とバイオマーカーの開発、そして新たな治療戦略の開発を行う予定である。1 年目である本年度は、マウス肺細胞を単離した後、3 次元培養オルガノイドにより幹細胞性を高く維持する細胞を濃縮培養し、それらの細胞に KRasG12V を導入することによって腫瘍形成細胞を作製した。この細胞を免疫能が正常な同系マウス（肺、腎被膜下、皮下）に移植すると、ヒト肺腺がんに酷似した不均一性腫瘍を形成することができる。マウスに形成された腫瘍の組織学的解析、および、腫瘍形成細胞の特性について解析を行い、KRasG12V によって不均一な腫瘍が形成されるためのカギとなる分子の同定を行った。また、マウスモデルと肺がん患者サンプルにおける候補分子の発現を解析し、候補分子が治療のための標的因子またはバイオマーカーとなる可能性について検討を行っているところである。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>About 50 to 60% of lung cancer patients have mutations in their EGFR or KRAS genes. The tyrosine kinase inhibitor has generally been used as a therapeutic agent for non-small cell lung cancer (NSCLC) with the EGFR gene mutation. At this time, however, there are no targeting agents for NSCLC with the KRAS gene mutation. KRAS gene mutant NSCLCs are histologically heterogeneous and have clinical features showing resistance to chemotherapies and these patients have short overall survival rates. Consequently, we are attempting to develop a novel therapeutic strategy by establishing mouse models of heterogeneous lung adenocarcinoma with the KRAS gene mutation.</p> <p>Within a 3-year research period, we intend to identify the principal molecules that induce heterogeneity in lung adenocarcinoma, which are associated with the KRAS gene mutation. Furthermore, we intend to develop novel therapeutic targets and/or biomarkers in lung adenocarcinoma. We developed syngeneic mouse models based on a combination of the organoid 3D culture technique and the inoculation of oncogene-expressed lung cells into the syngeneic mice. We isolated the lung cells from the mice and maintained these cells as organoids under 3D culture conditions. Those cells were then infected with retroviruses expressing KRASG12V. Heterogeneous tumors formed in the syngeneic mice when we inoculated the KRASG12V-expressing cells into the lungs, renal sub-capsules, or subcutaneous tissues of the syngeneic mice. The tumors histologically resembled human lung adenocarcinomas. In order to identify the key molecules that form heterogeneous tumors driven by the KRASG12V, we are investigating the characteristics of the tumor-initiating cells that we have established. Additionally, we are analyzing the expression of the candidate molecules in our mouse tumors and in clinical samples.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 （著者・講演者）	発表課題名 （著書名・演題）	発表学術誌名 （著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月 （著書発行年月・講演年月）			
Otsuki Y, Saya H, Arima Y.	Prospects for new lung cancer treatments that target EMT signaling	Developmental Dynamics	2018 March			