

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：81303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09903

研究課題名（和文）下咽頭癌特異的mRNAによる増殖機構の解明

研究課題名（英文）Mechanisms of cancer cell proliferation in hypopharyngeal cancer

研究代表者

松浦 一登（Matsuura, Kazuto）

地方独立行政法人宮城県立病院機構宮城県立がんセンター（研究所）・がん幹細胞研究部・共同研究員

研究者番号：70271947

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：私たちは、下咽頭癌は分子Xにほぼ完全に依存した状態で増殖していることを見いだした。分子Xをノックダウンすると癌細胞は増殖停止に陥るが、この分子機構は明らかではない。最近私たちは、分子Xタンパクからのシグナルは癌細胞の増殖に影響せず、分子X mRNAが必須の因子である予備実験結果を得た。本課題では、mRNAが癌細胞の増殖シグナルを制御するという、ほとんどの面で未知であった領域の解明をすすめる。これによって、下咽頭癌の新たな治療標的が同定されるだけでなく、癌増殖シグナルの新しい側面を明らかにできると考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

私たちは下咽頭がんにおける新たな治療標的分子Xを同定した。今後も治療応用に向けてさらにデータを蓄積する必要がある。

研究成果の概要（英文）：We found that the proliferation of hypopharyngeal cancer is almost complete dependent on a molecule X. Knockdown of Molecule X causes cancer cells to arrest proliferation, but the molecular mechanism for this is not clear. Recently, we obtained preliminary experimental results showing that signals from the Molecular X protein do not affect cancer cell proliferation and that Molecular X mRNA is an essential factor. In this project, we will elucidate a largely unknown area in which mRNA regulates cancer cell proliferation signals. This will not only identify new therapeutic targets for hypopharyngeal cancer, but also reveal new aspects of cancer growth signaling.

研究分野：頭頸部外科

キーワード：下咽頭がん

1. 研究開始当初の背景

分子 X は下咽頭癌の有望な治療標的候補である：

頭頸部癌に対しては、従来からシスプラチンなどの抗癌剤が使用されてきた。しかし、この治療法は特異性が低く、特に固形癌において完全寛解はほぼ期待できない。近年盛んに開発が進んでいる分子標的薬は、主に血液癌や肺腺癌・腎癌・乳癌など一部の癌に適応が限られており、頭頸部癌を含む他癌種においては未だ有望な標的薬がほとんど開発されていない。

最近、癌細胞のなかでも造腫瘍性・治療抵抗性の高い亜集団（癌幹細胞）の同定が進み、それを標的とした治療法の実験が行われている。

これまで申請者らは、頭頸部癌の中でも特に予後の悪い下咽頭癌を用いて、新規治療標的の探索を行ってきた。その結果、申請者らは、分子 X の発現が悪性度に関与するという以下の事実を、下咽頭癌において見いだした：

増殖能は分子 X に完全に依存している

分子 X 陽性細胞は、(シスプラチン) 治療抵抗性である

分子 X 高発現細胞は腫瘍再構築能が高い

以上のことから、申請者らは分子 X が下咽頭癌の有望な治療標的となると考えた。

分子 X による増殖制御にタンパクは関与しない：

分子 X は神経成長因子受容体であり、申請者らは下咽頭癌の増殖は、分子 X 下流経路に依存するものであり、経路の阻害が新たな治療標的となりうると考えた。これを検証するため、

増殖に作用するリガンドの同定、機能ドメインの同定、分子 X 機能阻害抗体の探索の三つの試験を行った。結果は以下のものであった：

リガンドに増殖能が依存しない

分子 X ドメイン欠損株を作成しても、機能ドメインが同定できない

抗分子 X 抗体を 40 クロン以上作成したが、機能阻害抗体が作成できない

以上の結果からは、分子 X タンパクは増殖に関与していないことが考えられた。さらに後述の試験の結果、分子 X は下咽頭癌においてタンパクではなく、タンパク翻訳前の mRNA が増殖に寄与していることが示唆された。

この仮説が正しければ、下咽頭癌の悪性化は、受容体の下流シグナルではなく、全く新規の経路に依存すると考えられる。本申請では、“分子 X mRNA による下咽頭癌増殖制御メカニズム”を“問い”として解明していく。

2. 研究の目的

研究目的：

本研究では、上記の分子 X mRNA が下咽頭癌の増殖を制御するという仮説の元、分子 X mRNA 下流シグナルを標的の解明およびその阻害分子の探索を行い、新規治療標的を同定することを目的としている。

3．研究の方法

主に下咽頭がん細胞株等の細胞株とを用いて検討を進めた。

4．研究成果

- ・分子 X の mRNA は、増殖能・幹細胞維持能を持つことが判明した。
- ・分子 X は、タンパク Y と会合し、その機能性を発揮することがわかった。
- ・分子 X ・タンパク Y とともに、癌部に高発現することがわかった。
- ・以上のことから、分子 X ・タンパク Y の会合を阻害することが、がん治療の標的となることが示された。

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 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Morita Shinkichi, Mochizuki Mai, Shibuya-Takahashi Rie, Nakamura-Shima Mao, Yamazaki Tomoko, Imai Takayuki, Asada Yukinori, Matsuura Kazuto, Kawamura Sadafumi, Yamaguchi Kazunori, Yasuda Jun, Sugamura Kazuo, Katori Yukio, Satoh Kennichi, Tamai Keiichi	4. 巻 39
2. 論文標題 Establishment of a Monoclonal Antibody That Recognizes Cysteine-Rich Domain 1 of Human CD271	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 6~11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2019.0040	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 Morita Shinkichi, Mochizuki Mai, Wada Kouichi, Shibuya Rie, Nakamura Mao, Yamaguchi Kazunori, Yamazaki Tomoko, Imai Takayuki, Asada Yukinori, Matsuura Kazuto, Sugamura Kazuo, Katori Yukio, Satoh Kennichi, Tamai Keiichi	4. 巻 461
2. 論文標題 Humanized anti-CD271 monoclonal antibody exerts an anti-tumor effect by depleting cancer stem cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 144~152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2019.07.011	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 Saijoh Satoshi, Nakamura-Shima Mao, Shibuya-Takahashi Rie, Ito Ryo, Sugawara Akira, Yamazaki Tomoko, Imai Takayuki, Asada Yukinori, Matsuura Kazuto, Iwai Wataru, Wakui Yuta, Abue Makoto, Kawamura Sadafumi, Katayose Yu, Fujimori Haruna, Mochizuki Mai, Yasuda J, Yamaguchi K, Sugamura K, Satoh K, Katori Y, Tamai K	4. 巻 537
2. 論文標題 Discovery of a chemical compound that suppresses expression of BEX2, a dormant cancer stem cell-related protein	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 132~139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.11.022	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 Kishimoto Kazuhiro, Kanazawa Kosuke, Nomura Miyuki, Tanaka Takuji, Shigemoto Kuroda Taeko, Fukui Katsuya, Miura Koh, Kurosawa Koreyuki, Kawai Masaaki, Kato Hiroyuki, Terasaki Keiko, Sakamoto Yoshimi, Yamashita Yoji, Sato Ikuro, Tanuma N, Tamai K, Kitabayashi I, Matsuura K, Watanabe T, Yasuda J, Tsuji H, Shima H	4. 巻 10
2. 論文標題 <i>Ppp6c</i>-deficiency accelerates<i>K ras</i>^{G12D}-induced tongue carcinogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 4451 ~ 4464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.3962	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 Fujii Keitaro, Morita Shinkichi, Mochizuki Mai, Shibuya Takahashi Rie, Fujimori Haruna, Yamaguchi Kazunori, Abe Jiro, Yamazaki Tomoko, Imai Takayuki, Sugamura Kazuo, Yasuda Jun, Satoh Kennichi, Sato Ikuro, Saito Koyama Ryoko, Fujishima F, Sasano H, Kato Y, Matsuura K, Asada Y, Tamai K	4. 巻 113
2. 論文標題 Establishment of a monoclonal antibody against glycosylated CD271 specific for cancer cells in immunohistochemistry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2878 ~ 2887
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15340	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 Nakazato Akira, Mochizuki Mai, Shibuya-Takahashi Rie, Fujimori Haruna, Fujii Keitaro, Saijoh Satoshi, Morita Shinkichi, Yamazaki Tomoko, Imai Takayuki, Sato Ikuro, Satoh Kennichi, Yamaguchi Kazunori, Sugamura Kazuo, Yasuda Jun, Matsuura Kazuto, Shojaku Hideo, Asada Yukinori, Tamai Keiichi	4. 巻 12
2. 論文標題 RELA is required for CD271 expression and stem-like characteristics in hypopharyngeal cancer	5. 発行年 2022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/s41598-022-22736-6	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0件

〔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	望月 麻衣 (Mochizuki Mai) (40726303)	地方独立行政法人宮城県立病院機構宮城県立がんセンター (研究所)・がん幹細胞研究部・研究員 (81303)	
研究分担者	浅田 行紀 (Asada Yukinori) (70436103)	地方独立行政法人宮城県立病院機構宮城県立がんセンター (研究所)・がん幹細胞研究部・特任研究員 (81303)	

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