

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 9 月 4 日現在

機関番号：13701

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2021

課題番号：18H06260・19K21352

研究課題名（和文）甲状腺未分化がん発生機構の解明と新たな治療選択の開拓

研究課題名（英文）Elucidation of anaplastic thyroid cancer formation and development of novel treatment strategy

研究代表者

柴田 博史（Shibata, Hirofumi）

岐阜大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20610421

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では悪性度が高く臨床的な重要度も高い甲状腺未分化がんの発生に対する脱分化の意義、多能性関連遺伝子群の発現状況について臨床検体を用いて検討した。多能性遺伝子群の発現を検討することで、未分化転化や高い悪性度のメカニズムが解明でき、新たな治療に繋がる可能性があると考えた。甲状腺未分化がんの臨床サンプル（病理組織）における多能性遺伝子群の発現状況や、公共マイクロアレイのデータを改変し甲状腺未分化癌の遺伝子発現状況を検討したところ、多能性関連遺伝子の強発現に伴う未分化転化の仮説を支持する結果であった。今後、多能性関連ネットワークを阻害することで、甲状腺未分化がんの新たな治療に繋がる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では悪性度が高く臨床的な重要度も高い甲状腺未分化がんの発生メカニズムを臨床組織サンプルを用いて検討した。甲状腺未分化がんの病理組織において、ES/iPS細胞で高発現している未分化性を保つ遺伝子（多能性関連遺伝子）の発現状況を検討したところ、多能性関連遺伝子の強発現が未分化転化を促進していると考えられる結果であった。今後、多能性関連ネットワークを阻害する薬剤（たとえばiPS細胞の形成を阻害すると報告されている薬剤など）が、甲状腺未分化がんの新たな治療に繋がる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the significance of dedifferentiation for the development of anaplastic thyroid cancer, which is highly malignant and clinically important. By examining the expression of pluripotent genes, we hypothesized that the mechanism of undifferentiated conversion and high malignancy could be elucidated, leading to new treatments. By analyzing the expression status of pluripotent genes in clinical samples (pathological tissues) of undifferentiated thyroid cancer, and the gene expression status of undifferentiated thyroid cancer with modifying the data of public microarrays, we showed that the highly malignant region was coincided with high expression of pluripotency-related genes. These results support the hypothesis of undifferentiated conversion associated with pluripotent genes expression. In the future, blocking pluripotency-related networks may lead to new treatments for anaplastic thyroid cancer.

研究分野：頭頸部がん

キーワード：甲状腺未分化がん 多能性関連遺伝子 脱分化 未分化転化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がんは発生元の細胞形質を残した高分化がんから、発生元の細胞形質を完全に喪失し幼弱な状態に近くなった未分化がんまで、種々の分化度をもつ。臨床的に最も悪性度の高いがんの一つである甲状腺未分化がんも非常に幼弱な細胞集団から構成されている。過去の報告より、ある種の未分化がんではES細胞、iPS細胞などのいわゆる多能性細胞と近い性質をもつことが報告されている。甲状腺未分化がんにおいても、これら多能性遺伝子群の発現を検討することで、未分化転化や高い悪性度のメカニズムが解明でき、新たな治療に繋がる可能性がある。本研究においては、ヒト甲状腺未分化がん臨床サンプルの組織免疫染色、遺伝子発現解析を行い未分化がん発生メカニズムを検討する。

2. 研究の目的

甲状腺未分化がんにおいて多能性遺伝子群の発現を検討することで、未分化転化や高い悪性度のメカニズムが解明でき、新たな治療に繋がる可能性があると考えた。本研究では特に悪性度が高く臨床的な重要度も高い甲状腺未分化がんの発生に対する脱分化の意義、多能性関連遺伝子群の発現状況について臨床検体を用いて検討した。

3. 研究の方法

甲状腺未分化がんの臨床サンプル(病理組織)における多能性遺伝子群の発現状況を検討した。患者手術検体からDNA, RNA, パラフィン切片、セルラインを樹立した。公共マイクロアレイのデータ、公共RNA-seqデータを改変し、遺伝子発現解析ソフトを用いて多能性細胞と甲状腺未分化癌の遺伝子発現状況を検討した。多能性関連タンパクの発現状況については、臨床病理サンプルに対し多能性関連遺伝子群の代替発現マーカーとして、SALL4, LIN28の免疫染色を行い検討した。さらに、ヒト/マウス甲状腺がんセルラインを用いて、実際にOCT3/4, SOX2, KLF4, c-MYCを強制発現し、未分化がんが作成できるかどうかを検討している。

4. 研究成果

甲状腺未分化がんの臨床組織サンプルを合計16例集め、上記マーカーに加え増殖マーカーであるKi67, またMAPK経路の活性化マーカーであるpERK染色を行なった。16例中3例でSALL4の強発現を認め、またSALL4とpERK, Ki67染色は腫瘍内部で同様の位置に認められたことから、多能性関連遺伝子群の強発現に伴う脱分化に対応して細胞増殖が促進され、まさに未分化転化の原因となっている可能性が示唆された。また、公共マイクロアレイデータからは、甲状腺未分化がんとして登録されている症例のうち、過去に報告さ

れた多能性関連遺伝子群セットが有意に強発現している症例が70%程度で認められた。このことも多能性関連遺伝子の強発現に伴う未分化転移メカニズムを支持する結果であった。これらのデータを踏まえ、分化がんである甲状腺乳頭がんセルラインに積極的に脱分化を誘導するため、OCT3/4, SOX2, KLF4, c-MYC のいわゆる山中4因子を強制発現し、甲状腺未分化がんが誘導できるかどうかを現在検討中である。これらのデータを論文化し、2022年度中には投稿する予定としている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0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 Taguchi Junpei, Shibata Hirofumi, Kabata Mio, Kato Masaki, Fukuda Kei, Tanaka Akito, Ohta Sho, Ukai Tomoyo, Mitsunaga Kanae, Yamada Yosuke, Nagaoka So I, Yamazawa Sho, Ohnishi Kotaro, Woltjen Knut, Ushiku Tetsuo, Ozawa Manabu, Saitou Mitinori, Shinkai Yoichi, Yamamoto Takuya, Yamada Yasuhiro	4. 巻 12
2. 論文標題 DMRT1-mediated reprogramming drives development of cancer resembling human germ cell tumors with features of totipotency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5041
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-25249-4	査読の有無 無
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 Sankoda Nao, Tanabe Wataru, Tanaka Akito, Shibata Hirofumi, Woltjen Knut, Chiba Tsutomu, Haga Hironori, Sakai Yoshiharu, Mandai Masaki, Yamamoto Takuya, Yamada Yasuhiro, Uemoto Shinji, Kawaguchi Yoshiya	4. 巻 12
2. 論文標題 Epithelial expression of Gata4 and Sox2 regulates specification of the squamous?columnar junction via MAPK/ERK signaling in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 560
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-20906-0	査読の有無 無
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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 柴田 博史, 大橋 敏充, 林 寿光, 西堀 丈純, 久世 文也, 青木 光広
2. 発表標題 甲状腺未分化癌における多能性関連遺伝子群の発現
3. 学会等名 第43回 日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Hirofumi Shibata, Yasuhiro Yamada	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 15
3. 書名 Medical Applications of iPS Cells	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------