

令和 6 年 5 月 1 日現在

機関番号：81303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09701

研究課題名（和文）下咽頭癌における癌細胞と腫瘍免疫の関係性を、ncRNAから明らかにする

研究課題名（英文）Role of ncRNA in hypopharyngeal cancer

研究代表者

西條 聡 (Saijoh, Satoshi)

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：00583642

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）：この研究は、特に予後が悪い下咽頭癌に焦点を当て、非コーディングRNAのがん細胞内での役割を明らかにすることを目的とした。研究の結果、分子Xの抑制により癌細胞の増殖能が減少し、移動能や細胞周期にも変化が見られた。また、分子XとタンパクYの結合が確認され、どちらも癌部で高い発現を示していた。この研究から、分子Xが下咽頭癌の増殖に関与し、特にタンパクYとの相互作用を介して制御されている可能性が浮かび上がりました。これは新しい治療法の開発に向けた重要な知見である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

下咽頭がんは主に扁平上皮癌で占められるが、有効な治療標的がないため進行がんの治療には難渋する。私たちは新しい治療標的を見つけるために、機能性RNAに着目してスクリーニングしたところ、分子Xが下咽頭がんの増殖に大きく関与することを見出した。さらに分子XはタンパクYと複合体を形成して機能することが示唆された。このことから、同複合体を治療標的として腫瘍縮小を狙えることが示唆され、さらなる基礎実験・データの蓄積が必要である。

研究成果の概要（英文）：This study focused on hypopharyngeal carcinoma, which has a poor prognosis, and aimed to determine the role of non-coding RNAs in cancer cells. Our results showed that suppression of Molecule X decreased the proliferative capacity of cancer cells and altered their migratory ability and cell cycle. In addition, the binding of Molecule X and Protein Y was confirmed, and both were highly expressed in cancerous areas. This study raises the possibility that Molecule X is involved in the growth of hypopharyngeal cancer and is specifically regulated by its interaction with Protein Y. This is an important finding for the development of new targeted therapies.

研究分野：がん生物学

キーワード：ncRNA

1. 研究開始当初の背景

下咽頭癌に対しては、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、一般的にもこの治療法は特異性が低く、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、下咽頭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。また、癌においては腫瘍組織だけではなくその周辺環境が癌の維持・進展に重要であるという報告が多いが、下咽頭癌では多くの点が不明である。HOTAIR は non-coding RNA のひとつである。この RNA は HoxC 遺伝子座(12q13.13) から転写され、離れたターゲットを制御することが知られている。例えば、Polycomb Repressive Complex2 (PRC2) と結合し、種々の遺伝子の転写を抑制する。申請者の研究室は、HOTAIR が肺癌・胃癌・肝細胞癌・腎癌の悪性度と関係することを明らかにした (BBRC 2013, PLoS One 2013, Scientific Reports 2017, Oncology Letters 2018)。いずれの癌種でも HOTAIR は癌細胞の悪性度を増悪させる方向に働くが、その細胞内シグナルは癌種によってかなり異なることが知られている。例えば、HOTAIR が EMT を誘導することは複数報告が見られるが、私たちが検討した腎細胞癌では、HOTAIR は EMT 関連遺伝子に影響せず、しかし IGFBP2 を介して癌の浸潤能に関与することが判明した。(Sci Rep 2017)。更に興味深いことに、私たちは肝細胞癌と HOTAIR の関連性を検討する中で、HOTAIR は癌細胞自身の悪性度にはほぼ影響せず、CCL2 産生を亢進し、周囲免疫細胞を刺激することで tumor associated macrophage (TAM) を増加させることを明らかにした (Oncology Lett 2018)。頭頸部癌においても、HOTAIR は癌の悪性度に関わるとの報告が少数存在するが、そのメカニズムは不明な点が多く、詳細な検討が必要である。

Long Non-coding RNA である HOTAIR は、様々な癌種で悪性化に寄与することが、私たちのグループ(PLOS ONE, 2013; BBRC, 2013, Scientific Reports, 2017, Oncology Reports 2018)を含む多くの研究室から示されている。しかし、その下流の責任シグナルに関しては、多くの点が不明であり、癌種による差も大きい。私たちは、前述の肝細胞癌での結果から、各種癌における HOTAIR の機能解析は、癌細胞と周囲免疫細胞の両面から明らかにする必要があると考えている。

PD-1/PD-L1 に代表される癌免疫システムは、周知の通り大きな治療標的となっている。しかし、これらの補助分子発現制御の上流シグナルは、いまだ未解決の点が多い。また、TAM/MDSC といった腫瘍をサポートする免疫細胞の存在も重要である。Non-coding RNA の癌に関する関与は HOTAIR の他にも複数のものが知られている。例えば、MALAT1 はがん細胞の移動能・浸潤能を亢進させ、MEG3 はがん細胞の増殖を抑制する。しかし、そのいずれも non-coding RNA が発現しているがん細胞自身への影響をみているものであり、免疫細胞に対する影響を見たものは皆無である。私たちはこれまでの研究から、下咽頭癌において HOTAIR が癌細胞の表現型と癌間質に浸潤する免疫細胞の制御機構の双方に重要な役割を果たすと仮定し、検証を進める。これが明らかになれば、大きな治療標的が確立されることは言うまでもない。頭頸部癌における HOTAIR の研究はいくつかの既報が存在する。これらの報告は全て、HOTAIR の発現によって癌細胞自身の悪性度が亢進するとされている。しかし、その悪性化機構の分子機序は多くが不明である。また、HOTAIR による周囲免疫細胞に対する影響を検討したものはほぼなく、下咽頭癌に限ると、報告はない。

2. 研究の目的

本研究で私たちは、頭頸部癌の中でも特に予後不良である下咽頭癌に焦点を当て、HOTAIR をはじめとした non-coding RNA のがん細胞における役割を明らかにする。

3. 研究の方法

細胞株は主に当研究室で独自に樹立した PDX 由来下咽頭癌細胞株を用いる (HPCM1, 2, 3, 6, 7 計 5 種類)。これらの細胞は、免疫不全マウス皮下に植えると元の組織型をほぼ再現することができ、極めて臨床検体に近い細胞株と考えられる。これらを用いて、HOTAIR をはじめとして ncRNA 発現量の高い順にノックダウンして、主に細胞増殖能を指標にスクリーニングを行った。

4. 研究成果

・スクリーニングの結果、分子 X をノックダウンすると、細胞増殖能が著明に減少することが判明した。

- ・分子 X をロックダウンすると、細胞遊走能も低下し、細胞周期が変化した。
- ・分子 X はタンパク Y と結合することがわかった。
- ・分子 X・タンパク Y はいずれも癌部で高発現していた。
- ・タンパク Y をロックダウンしても細胞増殖能が低下した。
- ・分子 X とタンパク Y が結合するドメインを決定した。
- ・この結合を阻害しても、細胞増殖能が低下した。

以上のことから、分子 X は扁平上皮癌の増殖を制御する RNA であり、タンパク Y と協同して機能することが示唆された。この分子 X・タンパク Y の結合を阻害することで、細胞増殖能を低下させ腫瘍を縮小できることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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	玉井 恵一 (Tamai Keiichi) (40509262)	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・部長 (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