

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：87102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09576

研究課題名（和文）頭頸部発癌進化における組織再生転写リプログラミングの役割

研究課題名（英文）Roles of tissue degenerative transcriptional reprogramming in the evolution of head and neck cancer

研究代表者

益田 宗幸（Muneyuki, Masuda）

独立行政法人国立病院機構（九州がんセンター臨床研究センター）・その他部局等・副院長

研究者番号：90284504

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）：頭頸部発癌進化における、転写調節因子YAP1によるリプログラミングのメカニズムを統合的に解析し以下のようなことが明らかになった。1.YAP1の活性（蛋白発現・super enhancer形成）は頭頸部癌の予後を有意に不良とする。2.YAP1関連super enhancerと頭頸部癌を促進する代表的なサイトカインであるIL6の間にfeed forward loopが存在する。3.YAP1のパートナー転写因子としてPITX2を同定した。4.YAP1/PITX2 super enhancerは頭頸部癌細胞に上皮間葉系転換を引き起こし、リンパ節転移を促進する

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌抑制遺伝子変異を主体とする頭頸部癌は現行の癌ゲノム医療の恩恵を受けていない代表的な癌腫である。本研究結果は頭頸部癌がYAP1の活性に強く依存していることを示しており、現在世界的に開発が進められているYAP1阻害剤の適応癌腫として有望であることを示している。

研究成果の概要（英文）：The mechanism by which YAP1 induces the onset and evolution of head and neck cancer was investigated and several novel findings were elucidated as follows. 1. YAP1 activity (protein expression and super enhancer formation) significantly worsen the prognosis of patients. 2. YAP1-associated super enhancer and IL6 form a feed forward loop. 3. PITX2 was identified as a novel partner transcription factor of YAP1. 4. YAP1/PITX2 super enhancer promotes lymph node metastasis through epithelial-mesenchymal transition

研究分野：頭頸部癌

キーワード：YAP1 エピジェネティクス スーパーエンハンサー 上皮間葉系転換

1. 研究開始当初の背景

TP53 に代表される癌抑制遺伝子優位な遺伝子変異を特徴とする頭頸部癌は precision medicine の恩恵を受けていない代表的な癌腫の一つである(Nat Med 23:703-713, 2017)。この一方で、遺伝子変異のみならず、DNA やクロマチン構造の変化による遺伝子発現調節機構 (epigenetics) の重要性が癌においても強く認識されるようになり、transcriptional addiction という考えかたも提唱されている(Cell 168:629-643, 2017)。我々は、近年多くの癌腫で重要な役割を果たすことが報告され(Nat Med 24:1599-1610, 2018; Nat Rev Cancer 2019; 19:454-464)注目を集めている転写調節因子 YAP1 蛋白を口腔粘膜で条件的に活性化することにより、遺伝子変異の導入なしに4週間で確実に口腔癌を形成するマウス epigenetic 発がんモデルの樹立に成功した。研究結果の一部を 2020 年に **Science Advances (IF13.1, 2020;6(12):eaay3324)** に発表し、さらに YAP1 を中心に頭頸部癌における転写リプログラミングの意義を解析している。本研究では、すでに得られている知見をさらに包括的な解析から発展させ、頭頸部癌における転写調節機構のダイナミックな機能解析から頭頸部癌の新規分子標的治療戦略を構築したい。

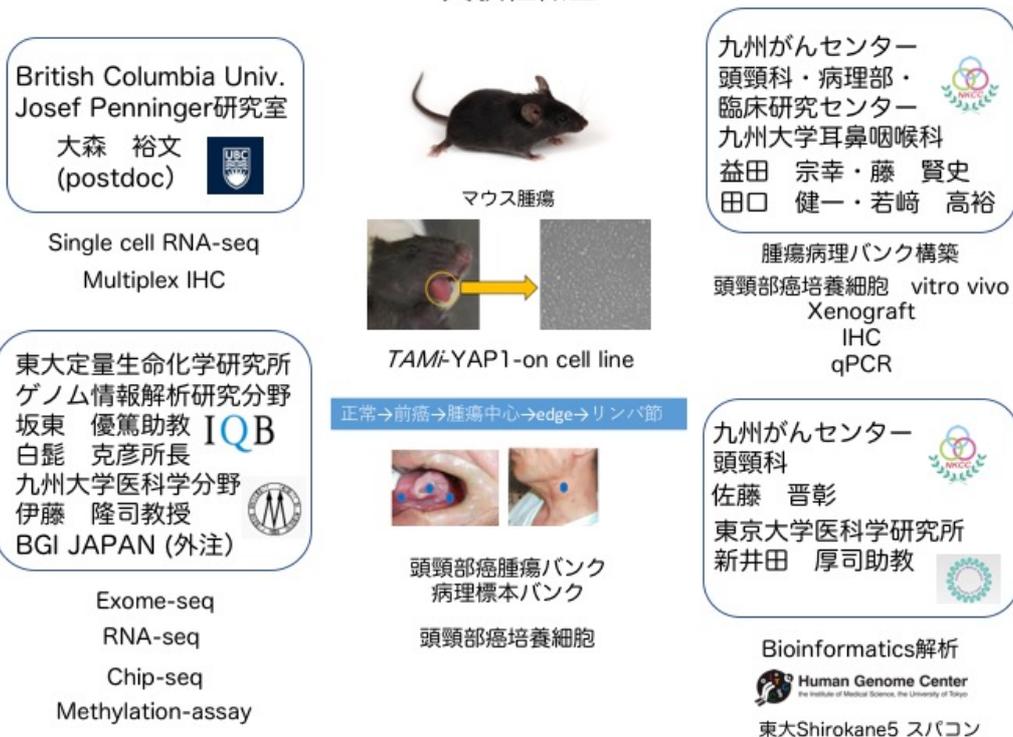
2. 研究の目的

癌抑制遺伝子のブレーキが外れた頭頸部癌は、環境ストレスに誘導される組織再生転写リプログラミングに強く依存 (=transcriptional addiction) しやすい癌とかがえられる。このメカニズムの包括的な解明から新規分子標的を同定することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

図2

実験組織図



#### 4. 研究成果

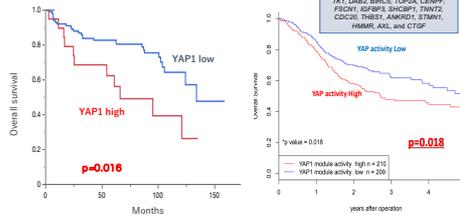


図4 YAP1 活性と予後

YAP1 蛋白発現は頭頸部癌患者 (N = 119) の予後を不良とする。YAP1 module 活性は HNSCC TCGA データで患者の予後を不良とする。

1.YAP1 蛋白発現・YAP1SE 標的遺伝子は頭頸部癌の予後を不良とする; 2.YAP1 SE 標的遺伝子のエンハンサーは低メチル化傾向を示す; 3.YAP1 は頭頸部癌の SE 形成に必須である; 4.頭頸部癌促進サイトカイン IL6 と YAP1 の間に IL6-YAP1SE-IL6 feed-forward loop が形成されている; 5.YAP1 は発癌時 (FOXM1, ΔNp63)、幹細胞性獲得時 (SOX2) にパートナーTF を変化させる; 5.ヒト標本の解析からリンパ節転移に重要な YAP1 SE 標的遺伝子群を同定 (cluster3 & 5); 6.これらの遺伝子群は癌特異的に発現しており頭頸部癌の予後を不良とする; 7.cluster に対するモチーフ解析から PITX2 TF を同定した; 8.PITX2 蛋白と YAP1 の共発現は予後を不良とする; 9.sc-RNA seq 解析 (Cell 2017;171(7):1611-1624)により舌癌リンパ節転移は、TGF-βによりリプログラミングされた p-EMT 癌細胞と癌線維芽細胞 (CAF) の相互作用によって起こること、p-EMT 癌細胞は p-EMT signature 遺伝子発現により特徴づけられることが示された。PITX2をノックダウンすると p-EMT signature の発現が低下し、細胞の増殖能・浸潤能・幹細胞性が低下する; 10. PITX2 活性・YAP1 標的遺伝子活性・p-EMT signature の間に相関が認められる; 11.YAP1 の活性が TGF-β-induced CAF に必須であることはすでに報告されているが、TGF-β-induced CAF signature と YAP1 module 活性は TCGA データで強い相関を示した。

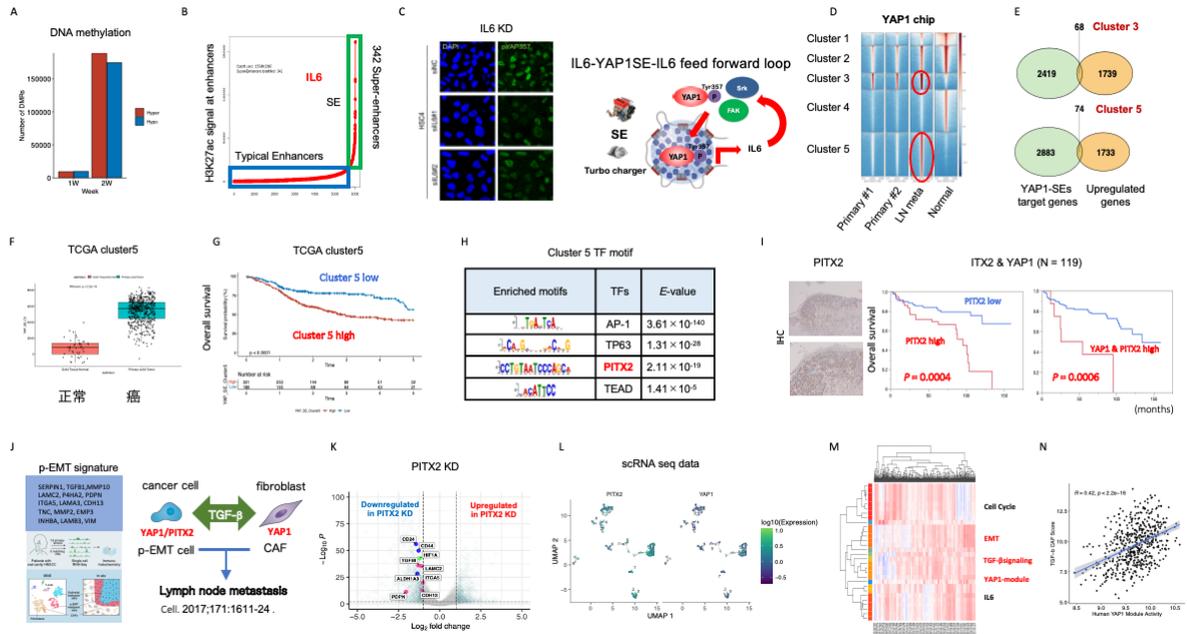


図5 YAP1 の SE・TF・p-EMT・リンパ節転移・CAF への関与

A マウスでは発癌時に YAP1 標的 SE に低メチル化が認められる; B, C YAP1 は HNSCC の SE 形成に必須であり IL-6-YAP1-SE-IL6 feed-forward loop を形成する; D, E, F, G ヒト標本における YAP1-Chip seq, RNA-seq の結果、癌・リンパ節転移標本に特徴的な YAP1-SE 標的遺伝子群 (cluster3&5) 同定。Cluster3&5 の発現は癌特異的で TCGA データで予後不良因子である; H cluster のモチーフ解析から PITX2 を同定; I PITX2 蛋白発現は予後不良因子であり YAP1 との共発現はさらに予後不良となる; J sc-RNA seq のサマリー; K PITX2 KD により p-EMT signature genes の発現低下が認められ、浸潤能・幹細胞性が低下する; L sc-RNA seq データで PITX2 発現と YAP1 module 活性はオーバーラップする; M TCGA データの EEM 解析で、一群の slow cycling な細胞の中で YAP-module と TGF-β signaling pathway, EMT 関連遺伝子がシンクロして機能している; N TCGA データで YAP1 module と TGF-β-induced CAF signature は相関する。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Matsuo M, Yasumatsu R, Masuda M, Toh S, Wakasaki T, Hashimoto K, Jiromaru R, Manako T, Nakagawa	4. 巻 36
2. 論文標題 Inflammation-based Prognostic Score as a Prognostic Biomarker in Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Treated With Nivolumab Therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 907-917
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/invivo.12780	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 Hashimoto K, Yasumatsu R, Kuga R, Hongo T, Yamamoto H, Matsuo M, Wakasaki T, Jiromaru R, Manako T, Toh S, Masuda M, Yamauchi M, Kuratomi Y, Uryu H, Nakashima T, Tamae A, Tanaka R, Taura M, Takeuchi T, Yoshida T, Nakagawa T.	4. 巻 42
2. 論文標題 Treatment Efficacy of PD-1 Inhibitor Therapy in Patients With Recurrent and/or Metastatic Salivary Gland Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 981-989
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.15558	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 Matsuo M, Yasumatsu R, Masuda M, Yamauchi M, Wakasaki T, Hashimoto K, Jiromaru R, Manako T, Nakagawa T	4. 巻 36
2. 論文標題 Five-year Follow-up of Patients With Head and Neck Cancer Treated With Nivolumab and Long-term Responders for Over Two Years	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 1881-1886
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/invivo.12907	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 Nakano T, Yasumatsu R, Hashimoto K, Kuga R, Hongo T, Yamamoto H, Matsuo M, Wakasaki T, Jiromaru R, Manako T, Toh S, Masuda M, Yamauchi M, Kuratomi Y, Taura M, Takeuchi T, Nakagawa T	4. 巻 42
2. 論文標題 Real-world Experience With Pembrolizumab for Advanced-stage Head and Neck Cancer Patients: A Retrospective, Multicenter Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 3653-3664
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.15854	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 Wakasaki T, Manako T, Yasumatsu R, Hara H, Toh S, Masuda M, Yamauchi M, Kuratomi Y, Nishimura E, Takeuchi T, Matsuo M, Jiromaru R, Hashimoto K, Komune N, Nakagawa T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Effectiveness and safety of weekly paclitaxel and cetuximab as a salvage chemotherapy following immune checkpoint inhibitors for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A multicenter clinical study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e027
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0271907	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 Sato Kuniaki, Nishiyama Kazuo, Taguchi Kenichi, Jiromaru Rina, Yamamoto Hidetaka, Matsunaga Akihide, Nagata Ryozauro, Rikimaru Fumihide, Toh Satoshi, Higaki Yuichiro, Oda Shinya, Nakagawa Takashi, Masuda Muneyuki	4. 巻 7
2. 論文標題 Genetic and transcriptomic analyses in a rare case of human papillomavirus?related oropharyngeal squamous-cell carcinoma combined with small-cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Case Studies	6. 最初と最後の頁 a006102 ~ a006102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/mcs.a006102	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 Hongo Takahiro, Yamamoto Hidetaka, Jiromaru Rina, Yasumatsu Ryuji, Kuga Ryosuke, Nozaki Yui, Hashimoto Kazuki, Matsuo Mioko, Wakasaki Takahiro, Tamae Akihiro, Taguchi Kenichi, Toh Satoshi, Masuda Muneyuki, Nakagawa Takashi, Oda Yoshinao	4. 巻 34
2. 論文標題 PD-L1 expression, tumor-infiltrating lymphocytes, mismatch repair deficiency, EGFR alteration and HPV infection in sinonasal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Pathology	6. 最初と最後の頁 1966 ~ 1978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-021-00868-w	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9件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Masuda M, Omori H, Sato K, Nakano T, Penninger J, Gutkind JS
2. 発表標題 YAP1-induced transcriptional reprogramming drives symbiotic evolution of head and neck cancer
3. 学会等名 7thWorld Congress of the International Federation of Head and Neck Oncologie Societies (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1 . 発表者名 Masuda M,Omori H,Sato K,Nakano T,Penninger J,Gutkind S
2 . 発表標題 Environment-induced YAP1 transcriptional reprogramming drives head and neck cancer
3 . 学会等名 AACR-AHNS Head and Neck Cancer Conference ( 国際学会 )
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Masuda M,Omori H,Sato K,Nakano T,Penninger J,Gutkind S
2 . 発表標題 YAP1-induced transcriptional reprogramming drives symbiotic evolution of head and neck cancer
3 . 学会等名 AHNS 11thInternational Conference on Head & Neck Cancer ( 国際学会 )
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Masuda M,Omori H,Sato K,Nakano T,Penninger J,Gutkind,S
2 . 発表標題 Environment-induced YAP1 transcriptional reprogramming drives symbiotic evolution of head and neck cancer
3 . 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Masuda M, Toh S, Sato K, Matsuo M, Sugasawa M, Yamazaki K, Ueki Y, Nakashima To, Uryu H, Ono T, Umeno H, Ueda T, Kano S, Tsukahara K
2 . 発表標題 Nationwide prospective study for the identification of nivolumab biomarkers via analyses of pre-treatment plasma exosome mRNAs from head and neck cancer patients (BIONEXT)
3 . 学会等名 第61回日本癌治療学会学術集会
4 . 発表年 2023年

1. 発表者名 Masuda M, Sato K, Omori H, Nakano T, Taguchi K, Penninger J
2. 発表標題 YAP1-induced transcriptional reprogramming drives symbiotic evolution of head neck cancer
3. 学会等名 Cell Symposia (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大森裕文、佐藤晋彰、益田宗幸
2. 発表標題 YAP1による転写リプログラミングは頭頸部癌共生的進化の推進力である
3. 学会等名 第32回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 益田宗幸
2. 発表標題 頭頸部扁平上皮癌でがんゲノム医療を機能させるためには
3. 学会等名 第72回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤晋彰、中川尚志、益田宗幸
2. 発表標題 YAP1は頭頸部癌においてエピジェネティックリプログラミングを誘導する
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 益田宗幸、佐藤晋彰	4. 発行年 2023年
2. 出版社 全日本病院出版会	5. 総ページ数 7
3. 書名 頭頸部癌治療の新しい道	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<a href="https://isi.ubc.ca/person/josef-penninger/">https://isi.ubc.ca/person/josef-penninger/</a>
---

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