

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K15416

研究課題名（和文）浸潤性粘液性肺腺癌の進展機構の解明と新規治療標的の同定

研究課題名（英文）Elucidation of the progression mechanisms of invasive mucinous adenocarcinoma and identification of novel therapeutic targets

研究代表者

岸川 さつき（Kishikawa, Satsuki）

順天堂大学・医学部・非常勤助教

研究者番号：10906598

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：浸潤性粘液性肺腺癌を含む肺癌190例程度のエンハンサー・ゲノム転写ネットワークの包括的解析から、腺癌、扁平上皮癌、小細胞癌のように明確に異なる組織型では別のクラスターを形成することが確認された。さらに、各組織型にそれぞれ2つのクラスターの存在が明らかとなり、浸潤性粘液性肺腺癌はnon-TRU腺癌を多く含む腺癌のクラスターに含まれた。浸潤性粘液性肺腺癌のさらなる理解を目指し、さらに解析・検討をすすめる。この研究から派生して、CT画像所見と遺伝子異常、ムチン発現の統合的解析から、浸潤性粘液性肺腺癌では、結節状の形態から肺炎様の形態への段階的に進行することを裏付ける結果を報告するに至った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今までの網羅的遺伝子変異検索や免疫組織化学を用いたタンパク発現による理解に加え、今回のゲノム転写ネットワークの包括的理解を含むアプローチにより、浸潤性粘液性肺腺癌を含む肺癌の、より厚くかつ多面的な理解につながった。浸潤性粘液性肺腺癌はnon-TRU腺癌を多く含む腺癌のクラスターに含まれたが、さらなる解析を追加し、新規治療標的・バイオマーカーの同定に向けて検討をすすめる。

研究成果の概要（英文）：Comprehensive analysis of the enhancer-genome transcriptional network of about 190 lung cancer cases, including invasive mucinous lung adenocarcinoma, revealed the existence of two clusters for each histological type, in addition to the formation of separate clusters for different histological types such as adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and small cell carcinoma. Invasive mucinous lung adenocarcinoma is included in the cluster of adenocarcinomas that includes many non-TRU adenocarcinomas, but further analysis and investigation will be conducted to further understand invasive mucinous lung adenocarcinoma. Derived from this study, we report results from an integrated analysis of CT imaging findings, genetic abnormalities, and mucin expression that support a stepwise progression from a nodular to a pneumonia-like morphology in invasive mucinous lung adenocarcinoma.

研究分野：肺癌

キーワード：浸潤性粘液性腺癌 肺癌 IMA エンハンサー・ゲノム転写ネットワーク 転写開始点 トランスクリプトーム

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

2000年代に入ると、肺癌の *EGFR* 遺伝子変異や *ALK* 融合遺伝子等を標的とした tyrosine kinase 阻害薬や抗 PD-1/PD-L1 抗体療法(免疫治療)が相次いで開発、臨床応用され、肺癌の個別化治療は急速に進んでいる。しかしながら、肺癌の罹患数は年々増加し、特に60歳以降では急激に罹患率が上昇しており、依然として本邦における癌死原因一位を占める。肺腺癌は個別化医療の治療到達率の高い癌種であり(Jordan EJ, et al. *Cancer Discov.* 2017)、豊富な粘液産生や気道を介した独特な進展形式に特徴づけられる肺腺癌の一亜型：浸潤性粘液性肺腺癌(Yang SR, et al. *J Thorac Oncol* 2021)においても、その治療標的として *KRASG12C* 変異や *NRG1* 融合遺伝子が期待されている (Skoulidis F, et al, *N Engl J Med.* 2021; Drilon A, et al, *Cancer Discov.*2018)。一方、*TP53*, *RB1*, *CREBBP* といった共通のがん抑制遺伝子変異の不活化や均質な病理組織形態から比較的均質な腫瘍集団と考えられてきた肺小細胞癌において、近年のトランスクリプトーム解析の結果、3個の転写因子(*ASCL1*, *NEUROD1*, *POU2F3*)の発現パターンにより、化学療法や免疫療法に対する感受性が異なる事が報告された(Gay CM et al. *Cancer Cell* 2021)。これにより、特定の転写因子発現パターンにより患者層別化が可能である事が明らかとなり、これまでのゲノム配列に加え、トランスクリプトームレベルによる肺癌の個別化医療という新たな局面を迎えている。

## 2. 研究の目的

浸潤性粘液性肺腺癌は、癌細胞が肺炎様の画像所見を呈し両肺に肺胞上皮置換性に広範に進展し、呼吸不全をきたす肺腺癌の一亜型であるが、その腫瘍発生・進展機序は未知な点が多い。豊富な粘液産生や気道を介した独特な進展形式に特徴づけられる浸潤性粘液性肺腺癌だが、その治療標的として *KRASG12C* 変異や *NRG1* 融合遺伝子が期待されているも、申請者の先行研究を含めた複数施設の報告により、それら治療標的となる遺伝子異常は 1) 浸潤性粘液性肺腺癌患者の 10%程度に留まること、2) 遺伝子変異量(tumor mutation burden : TMB)は低いことから、免疫療法使用可能な症例は稀であること、が明らかとなり(Kishikawa S, et al. *Mod Pathol.*; 2021 Shin HS, et al. *J Thorac Oncol.* 2021)、多くの浸潤性粘液性肺腺癌患者では明確な治療標的は不明のままである。本研究は、浸潤性粘液性肺腺癌のプロモーター・エンハンサーとゲノム転写ネットワークの包括的理解を含むアプローチによる、新規治療標的・バイオマーカーの同定を目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究では、エンハンサー・ゲノム転写ネットワークの包括的解析から生物学的理解を深め、浸潤性粘液性肺腺癌を含む肺癌のゲノム・トランスクリプトームデータベースを構築する。前述の CAGE(Cap Analysis of Gene Expression)-seq は理化学研究所が開発した世界で唯一、ゲノムワイドにプロモーター活性を定量解析できる技術であるが、CAGE 法では解析不十分であったエンハンサーRNA等のノンコーディングRNAの転写開始点とそれら全転写開始点から真の転写量をゲノムワイドに計測する理化学研究所が開発した新技術 (NET-CAGE 法) (Murakawa Y et al. *Nat Genet* 2019)を用い、浸潤性粘液性肺腺癌におけるエンハンサー・ゲノム転写ネットワークの包括的解析を行った。

#### 4 . 研究成果

上記エンハンサー・ゲノム転写ネットワークの包括的解析から、ReapTEC(Read-level prefiltering and transcribed enhancer call)という方法で解析を行い、プロモーターに加えエンハンサーおよび転写開始点についても理解することで、真の転写量をゲノムワイドに計測する。浸潤性粘液性肺腺癌を含む肺癌 190 例程度の解析が終了している。現時点では、論文化には至っておらず、結果の解釈にもう少し時間を要すると思われるが、腺癌、扁平上皮癌、小細胞癌のように異なる組織型では別のクラスターを形成することが確認され、さらに各組織型にそれぞれ2つのクラスターの存在が明らかとなっている。浸潤性粘液性肺腺癌は non-TRU 腺癌を多く含む腺癌のクラスターに含まれる。さらなる解析を追加し、新規治療標的・バイオマーカーの同定に向けて検討をすすめる。この研究から派生して、分子治療標的となりうる NTRK3 再構成を有する稀な気管腺癌を報告し、また、細気管支腺腫における粘液発現および遺伝子異常についても報告した。加えて、浸潤性粘液性肺腺癌と同様に稀な腺癌の亜型である腸型腺癌において、Wnt 経路の活性化につながる変異と  $\beta$ -カテニンの核移行を多く観察することを報告した。さらに、画像所見と遺伝子異常、ムチン発現から、浸潤性粘液性肺腺癌においては結節状の病変から肺炎様の病変への段階的な進行が観察され、両者は一連の病変であることを示唆する結果を報告した。

## 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 Kishikawa Satsuki, Hayashi Takuo, Shimizu Junzo, Fuwa Bungo, Nonomura Akitaka, Saito Tsuyoshi, Yatabe Yasushi, Yao Takashi	4. 巻 481
2. 論文標題 Low-grade tracheal adenocarcinoma with ETV6::NTRK3 fusion: unique morphology akin to subsets of sinonasal low-grade non-intestinal-type adenocarcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 793 ~ 797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-022-03353-0	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 Kishikawa Satsuki, Hayashi Takuo, Takamochi Kazuya, Takekawa Shiori, Sasahara Noriko, Handa Takafumi, Saito Tsuyoshi, Suzuki Kenji, Yao Takashi, the Tokyo Metropolitan Innovative Oncology Research Group (TMIG)	4. 巻 82
2. 論文標題 Comprehensive clinicopathological characteristics and mucin core protein expression profiles of bronchiolar adenoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 264 ~ 275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.14806	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 Hayashi Takuo, Kishi Monami, Takamochi Kazuya, Hosoya Masaki, Kohsaka Shinji, Kishikawa Satsuki, Ura Ayako, Sano Kei, Sasahara Noriko, Suehara Yoshiyuki, Takahashi Fumiyuki, Saito Tsuyoshi, Suzuki Kenji, Yao Takashi, the Tokyo Metropolitan Innovative Oncology Research Group (TMIG)	4. 巻 82
2. 論文標題 Expression of paired box 9 defines an aggressive subset of lung adenocarcinoma preferentially occurring in smokers	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 672 ~ 683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.14853	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 Handa Takafumi, Hayashi Takuo, Ura Ayako, Watanabe Isamu, Takamochi Kazuya, Onagi Hiroko, Kishi Monami, Matsumoto Naohisa, Tajima Ken, Kishikawa Satsuki, Saito Tsuyoshi, Takahashi Kazuhisa, Suzuki Kenji, Yao Takashi	4. 巻 82
2. 論文標題 Comparison of <scp>ASCL1</scp>, <scp>NEUROD1</scp>, and <scp>POU2F3</scp> expression in surgically resected specimens, paired tissue microarrays, and lymph node metastases in small cell lung carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 860 ~ 869
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.14872	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 Goto Eisuke, Takamochi Kazuya, Kishikawa Satsuki, Hayashi Takuo, Ueda Takuya, Hattori Aritoshi, Fukui Mariko, Matsunaga Takeshi, Suzuki Kenji	4. 巻 184
2. 論文標題 Stepwise progression of invasive mucinous adenocarcinoma based on radiological and biological characteristics	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 107348 ~ 107348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2023.107348	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 Kishikawa Satsuki, Hayashi Takuo, Takamochi Kazuya, Ura Ayako, Sasahara Noriko, Saito Tsuyoshi, Suzuki Kenji, Yao Takashi, on behalf of the Tokyo Metropolitan Innovative oncology research Group (TMIG)	4. 巻 483
2. 論文標題 Frequent nuclear -catenin expression in pulmonary enteric-type adenocarcinoma according to the current World Health Organization criteria	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 699 ~ 703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-023-03657-9	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
--	---------------------------	-----------------------	----

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