

令和 6 年 5 月 5 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16262

研究課題名（和文）低分子代謝のエピゲノム制御に着目したメラノーマの病態解明と新規治療標的の探索

研究課題名（英文）Potential pathogenesis and novel therapeutic targets by focusing on epigenomic regulation of small molecule metabolism in melanoma

研究代表者

福本 毅（Fukumoto, Takeshi）

神戸大学・医学研究科・准教授

研究者番号：80778770

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）：日本人メラノーマサンプルを用い、メラノーマに特徴的な低分子代謝・メラノーマ代謝の分子機構を解明し、特定の代謝物を標的とした治療シーズを探索することを目的とし、予定していた2種類のオミクス解析を完了した。具体的には、ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックからの次世代シーケンサーでの網羅的エクソーム解析データと、同一個体からの血液サンプルを用いたメタボロミクスのデータを採取した。特に、ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックから作成した薄切スライド標本でレーザーマイクロダイセクションにより腫瘍部と正常部から選択的にサンプル採取した。技術的にこれまで困難と考えられていた正常部データも採取できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人種間によりメラノーマの疾患感受性遺伝子やその変異のタイプが異なっている可能性が指摘されており、本研究で取り組む日本人のヒトメラノーマサンプルを用いたマルチオミクス解析は極めて重要である。本研究で得られた2つのオミクスデータから多階層にわたるマルチオミクス解析を行うことが出来たなら、日本人同一患者のサンプルからヒト個体内でダイナミックに形成されるゲノム・低分子代謝物の関係を見出すことができる。それにより、メラノーマにおける新規作用点を標的とした画期的な治療シーズ及びバイオマーカーの探索が進む。

研究成果の概要（英文）：Two planned omics analyses have been completed to elucidate the low molecular metabolism in melanoma and to search for therapeutic seeds targeting specific metabolites using Japanese melanoma samples. We successfully collected comprehensive exome analysis data from formalin-fixed paraffin-embedded samples by using a next-generation sequencer and metabolomics data by using blood samples from the same individuals. Samples were selectively collected from melanoma and normal areas by using laser microdissection on slides prepared from formalin-fixed paraffin-embedded blocks. We have also collected data in the normal area, which was considered technically difficult.

研究分野：皮膚科学関連

キーワード：悪性黒色腫 がん代謝 メラノーマ代謝 エクソーム解析 メタボロミクス バイオマーカー マルチオミクス トランスオミクス

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

最近、人種間によりメラノーマの疾患感受性遺伝子やその変異のタイプが異なっている可能性が指摘されており、日本人のヒトメラノーマヒトサンプルを用いた、日本発信のメラノーマ研究には学術的独自性と臨床的意義がある。がん治療は、各個人の遺伝子プロファイルを明らかにし、オーダーメイドで治療を選択する個別化医療に移行していく潮流にある。近い将来に確実に訪れる個別化医療時代に、治療の指針を決定するツールがゲノム科学である。さらに担がん患者のダイナミックな病態を掴むために、ゲノム解析を補完するツールとして、日本が世界をリードするメタボロミクスを組み合わせて本研究を着想した。メタボロミクスはその他の解析手法と比較し、対象とする物質数が少ない、生体活動の表現型に最も近い、代謝物は生化学的・生理学的な知識がこれまでに十分に蓄積されている、動物種特異性が少ないなどの多くの利点がある。さらに神戸大学では、メタボロミクスが盛んに研究されており、多くの世界的成果を報告している (Clinica Chimica Acta.468;98-104.2017. Oncotarget. 8(10);17115-17126.2017.)。

本研究では、申請者の独自の先行成果よりメラノーマはグルタミン代謝に特性があることに注目しており (Fukumoto et al. J Dermatol. 2017. Wu, Fukumoto et al. Nature Cancer. 2021.)、グルタミン代謝制御を標的にした新たなメラノーマ治療の可能性を考えた。さらに、グルタミン代謝制御に関連するゲノム変異の発現を明らかにすることで、グルタミン代謝制御を標的にした新規治療法の治療効果予測バイオマーカー (コンパニオン診断薬) が開発できれば、医療経済の観点からも重要な成果になると考えた。

2. 研究の目的

ゲノム・低分子代謝物のマルチオミクス解析により、メラノーマ細胞におけるゲノム変異発現および代謝産物を網羅的に解析し、メラノーマに特徴的な「がん代謝」、特にグルタミン代謝に着目し、代謝リプログラミングとクロストークする制御遺伝子 X を特定する。さらに、メラノーマの『グルタミン代謝』制御を標的にした新たなメラノーマ治療を摸索し、新規治療戦略のバイオマーカー (コンパニオン診断薬) の特定を目指す。他のがん種では、グルタミンをグルタミン酸に変換する酵素であるグルタミナーゼ (Glutaminase ; GLS) の阻害剤で Phase II の治験中のものが複数あり、それらを用いて、メラノーマへの有効性を検証する。

本研究の1つのポイントは、新規治療戦略のバイオマーカーの特定を目指すことで、より的確な患者層に、より効果的な新規療戦略を構築することである。メラノーマは世界的に死亡者数が最も多い難治性の皮膚がんである。病期 IV のメラノーマの1次治療として現在推奨されている免疫チェックポイント阻害剤は、がんの治療戦略を劇的に進歩させたが、メラノーマでは治療効果予測が困難で奏効率が低く、新規治療戦略が望まれる。

3. 研究の方法

申請者の独自の先行成果を礎とし (Fukumoto et al. J Dermatol. 2017. Wu, Fukumoto et al. Nature Cancer. 2021.)、25例の日本人メラノーマサンプルを用い、次世代シーケンサーで網羅的エクソーム解析を行い、同じ症例でのメタボロミクスの網羅的解析から、メラノーマ

に特徴的な低分子代謝『メラノーマ代謝』の分子機構を解明し、特定の代謝物を標的とした治療シーズを探索し、併せて、その標的代謝物の制御に関わる遺伝子群を解析することにより、新規治療シーズのバイオマーカー（コンパニオン診断薬）を特定する。

① 次世代シーケンサーを用いた網羅的なエクソーム解析

パラフィン包埋されたヒトメラノーマサンプル 25 検体分のホルマリン固定パラフィン包埋ブロックのメラノーマ部分と正常部組織から、レーザーマイクロダイセクションにより DNA を抽出し、エクソーム解析を行った。

② メタボロミクスによる網羅的解析

メタボロミクスに関して、次世代シーケンサーを用いた網羅的なエクソーム解析を行った同一個体であるヒトメラノーマ 25 検体分のサンプルを回収した。メタボロミクスで重要な対照群として、年齢・性別を一致させた健常者コントロールの 25 検体分のサンプルも回収できた。ヒトメラノーマ 25 検体と健常者コントロールの 25 検体で、ガスクロマトグラフ質量分析計を用い、その検体中の低分子代謝産物を網羅的に解析した。

4. 研究成果

25 例の日本人メラノーマサンプルを用い、次世代シーケンサーで網羅的エクソーム解析を行い、同じ症例でのメタボロミクスの網羅的解析から、メラノーマに特徴的な低分子代謝『メラノーマ代謝』の分子機構を解明し、特定の代謝物を標的とした治療シーズを探索することを目的とし、予定していた 2 種類のオミクス解析を完了した。

具体的には、次世代シーケンサーでの網羅的エクソーム解析データと、同一個体 25 サンプルからの血液を用いたメタボロミクスのデータを採取した。ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックから薄切スライド標本を作成し、Leica LMD-6500/7000 を用いたレーザーマイクロダイセクションにより腫瘍部と正常部から選択的にデータを採取した。特にこれまで困難と考えられていた正常部データも採取できた。これらの網羅的エクソーム解析データから、今後メラノーマ発症に関わる体細胞変異を明らかにするとともに、正常部のゲノム解析から生殖細胞系列の遺伝子変異を同定し、両者の関連性も明らかに出来ると考えている。

本研究の成果から、25 例のヒトメラノーマサンプルと 25 例の正常部サンプルを用いて、次世代シーケンスによるエクソーム解析データとメタボローム解析データによる多階層にわたるマルチオミクス解析を行うことが出来たなら、同一患者のサンプルからヒト個体内でダイナミックに形成されるゲノム-低分子代謝物の関係を見出すことができる。今後は本研究の成果を礎として、メラノーマにおける新規作用点を標的とした画期的な治療シーズ及びバイオマーカーの探索を進めていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yamada Kayoko, Takeuchi Masaki, Fukumoto Takeshi, Suzuki Minako, Kato Ai, Mizuki Yuki, Yamada Norihiro, Kaneko Takeshi, Mizuki Nobuhisa, Horita Nobuyuki	4. 巻 14
2. 論文標題 Immune checkpoint inhibitors for metastatic uveal melanoma: a meta-analysis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7887
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-024-55675-5	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 Fukumoto Takeshi, Harada Tomoka, Ito Takamichi, Fukushima Satoshi, Ono Ryusuke, Furue Masutaka, Nishigori Chikako	4. 巻 24
2. 論文標題 DNA repair ability in a patient with voriconazole-related squamous cell carcinoma that required differential diagnosis from xeroderma pigmentosum	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 00028-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jdermsci.2024.02.005	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 Wang Xuebing, Yik-Lok Chung Claire, Yoshioka Ai, Hashimoto Shinya, Jimbo Haruki, Tanizawa Hideki, Ohta Shinya, Fukumoto Takeshi, Noma Ken-ichi	4. 巻 24
2. 論文標題 Chemo-Senolytic Therapeutic Potential against Angiosarcoma	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 00268-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jid.2024.03.026	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 Fukumoto Takeshi, Horita Nobuyuki	4. 巻 22
2. 論文標題 The best dosage of nivolumab plus ipilimumab combination for melanoma brain metastases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Translational Oncology	6. 最初と最後の頁 101449 ~ 101449
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tranon.2022.101449	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 Tanigawa Ayano, Fukumoto Takeshi, Imamura Shinya, Nakamura Korefumi, Tanaka Tomonori, Itoh Tomoo, Nakano Eiji, Nishigori Chikako, Kubo Akiharu	4. 巻 -
2. 論文標題 CD4/CD8 double negative T cell lymphoma successfully treated with a combination of bexarotene and total skin electron beam therapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	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) 10.1111/1346-8138.16739	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 Otsuka Haruhiko, Fukumoto Takeshi, Kiyota Naomi, Takemori Chihiro, Jimbo Haruki, Nishigori Chikako	4. 巻 14
2. 論文標題 Severe and delayed-onset acneiform eruptions as an adverse reaction to regorafenib	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Dermatology 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) 10.4081/dr.2022.9303	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6件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 福本毅
2. 発表標題 老化メラノサイトでのホメオスタシスの変化
3. 学会等名 第5回 日本白斑学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 八木田 隼啓、新川 衣里子、福本 毅、藤原 進、大郷 真理子、柴田 慶子、久保 亮治、金原 史郎、南 博信
2. 発表標題 Imatinibが奏功した KIT p.Asn655Lys変異を伴う粘膜悪性黒色腫の一例
3. 学会等名 第39回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大幡万里恵、福本毅、後藤彩、新川衣里子、藤原進、吉岡愛育、神保直江、久保亮治
2. 発表標題 基底細胞癌を合併し診断に苦慮した脂腺腫の1例
3. 学会等名 第39回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 後藤 彩、原田朋佳、福本 毅、小野竜輔、伊東孝通、福島聡、古江増隆、錦織千佳子、久保亮治
2. 発表標題 露光部に有棘細胞癌を多発し色素性乾皮症を疑われたポリコゾール長期内服例
3. 学会等名 第122回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takeshi Fukumoto Mizuho Fukunaga-Kalabis, Rajasekharan Somasundaram, Akiharu Kubo, Chikako Nishigori, Rugang Zhang, and Meenhard Herlyn
2. 発表標題 Seeds for new therapeutic strategies of malignant melanoma
3. 学会等名 25th International Pigment Cell Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ai Yoshioka, Hirofumi Nakaoka, Takeshi Fukumoto, Ituro Inoue, Chikako Nishigori, Akiharu Kubo, Makoto Kunisada
2. 発表標題 The landscape of genetic alterations of UVB-induced skin tumors in DNA repair-deficient mice
3. 学会等名 第47回日本研究皮膚科学会学術大会
4. 発表年 2022年

〔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			
米国	University of Oregon			