様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　７ 年　 ５ 月 １９ 日現在

機関番号：８１３０３
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2021～2024
課題番号：２１Ｋ０９６６５

研究課題名（和文）頭頚部領域悪性腫瘍に特化した組織検体用がん遺伝子パネルの開発

研究課題名（英文）Development of a comprehensive genome profiling panel for tissue samples specifically for the head and neck cancer

研究代表者
山崎　知子（Yamazaki, Tomoko）

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）・発がん制御研究部・共同研究員

研究者番号：２０７９２４９３

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,200,000円

研究成果の概要（和文）：現行のがん遺伝子パネル検査は頭頚部領域の悪性腫瘍に適した遺伝子が対象となっていない。これまで頭頚部腫瘍由来の各種細胞株のゲノム解析を実施した。細胞株5株について包括的ゲノムプロファイル解析から変異情報を取得した。併せてRNA-Seq解析を実施、ゲノムプロファイル解析で得られた知見との相関関係を確認した。我が国の頭頚部腫瘍での体細胞コピー数変異の実態を探るため、C-CATデータの解析にも着手した。これらについてはNOTCH1経路の変異などの情報を確認したが、現時点では日本人の頭頚部腫瘍に特徴的な欠失や増幅は認められなかった。今後さらに検討を続ける予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義
日本人固有の頭頚部腫瘍のゲノム異常の探索は治療法の開発にも必須の取り組みである。頭頚部領域は食事や発話など人間の社会的機能に必須の臓器であり、機能維持のためにも薬剤開発は重要である。

研究成果の概要（英文）：Current cancer gene panel tests do not cover genes suitable for malignant tumors in the head and neck region. We have conducted genomic analysis of various cell lines derived from head and neck tumors. Mutation information was obtained from comprehensive genomic profile analysis of five cell lines. We also performed RNA-Seq analysis and confirmed the correlation with the findings from the genomic profile analysis. We also started analysis of C-CAT data to investigate the actual status of somatic copy number mutations in head and neck tumors in Japan. We confirmed information on mutations in the NOTCH1 pathway in these tumors, but at this point we have not found any deletions or amplifications that are characteristic of Japanese head and neck tumors. We plan to continue further studies in the future.

研究分野：頭頚部内科

キーワード：頭頚部腫瘍　がん遺伝子パネル検査　日本人標準ゲノムパネル

※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

保険診療でのがん遺伝子パネル検査の目的の一つにがんの原因となる遺伝子変異の探索があるが、現行のパネル検査は頭頚部領域の悪性腫瘍に適した遺伝子が対象となっていない。近年の網羅的解析によって頭頚部領域の悪性腫瘍では NOTCH1 遺伝子経路の失活が、その下流遺伝子群のハプロ不全によって発症する例が多い。大きな構造異常の検出に日本人標準ゲノムパネルの情報を活用する必要がある。日本人の頭頚部領域の悪性腫瘍に特化した組織検体用がん遺伝子パネルを開発し、その病態解明を促進し、さらに今後期待される NOTCH1 経路を標的とした分子標的薬剤などの選択を可能とするコンパニオン診断薬につながる系の開発を目指す。

２．研究の目的

令和元年度から病理組織検体を利用したがん遺伝子パネル検査が保険診療で実施可能になったが、現行のパネル検査は頭頚部領域の悪性腫瘍に適した標的とはとなっていない。近年の網羅的解析によって頭頚部領域の悪性腫瘍では NOTCH1 遺伝子経路の失活が下流遺伝子群のハプロ不全によって発症する例が多いことなど、一塩基置換などではなく遺伝子全体の欠失など、大きな構造異常によるものが多いことが示された。こうした大きな構造異常の検出には遺伝子領域の近傍の多型マーカーを活用することが求められ、日本人標準ゲノムパネルの情報を活用する必要がある。本申請研究では日本人の頭頚部領域の悪性腫瘍に特化した組織検体用がん遺伝子パネルを開発し、その病態解明を促進し、各種分子標的薬剤などの選択を可能とするコンパニオン診断薬につながる系の開発を目指す。

３．研究の方法

これまで頭頚部腫瘍由来の各種細胞株の培養とその細胞生物学的特性の検討を実施した。細胞株 5 株について包括的ゲノムプロファイル解析（ActOnco 解析システム）を利用し、変異情報を取得した。併せて RNA-Seq 解析を実施、ゲノムプロファイル解析で得られた知見との相関関係を確認した。並行して当センター頭頚部外科で手術した検体 33 例のエキソーム情報も入手した。また、最近の複数の頭頚部腫瘍でのゲノム変異の情報解析の結果に鑑み、我が国の頭頚部腫瘍での体細胞コピー数変異の実態を探るため、C-CAT データの解析にも着手した。これらについては C-bioportal による可視化によって、実際に NOTCH1 経路の変異などの情報を確認した。

４．研究成果

まず、細胞株の解析から頭頚部腫瘍由来の細胞株では CCND1/FGF19/FGF4/FGF3 の４遺伝子の増幅が顕著に認められる一方、NOTCH1 など、NOTCH ホモログ遺伝子については特に欠失などは観察されなかった。RNA-Seq との比較から、CCND1/FGF19/FGF4/FGF3 のすべてが発現上昇しているわけではなく、CCND1 のみが発現上昇することも確認され、FGF19/FGF4/FGF3 はいわばパッセンジャー的な増幅の可能性も示唆された。5 株の細胞株のうち、一部では EGFR 遺伝子など、治療標的になりうる遺伝子の増幅も認められた。C-CAT データの探索から、現時点では日本人の頭頚部腫瘍に特徴的な欠失や増幅は認められていない。しかしながら、図１に示すように、過去の報告と類似した遺伝子コピー数異常や遺伝子変異が確認されている。

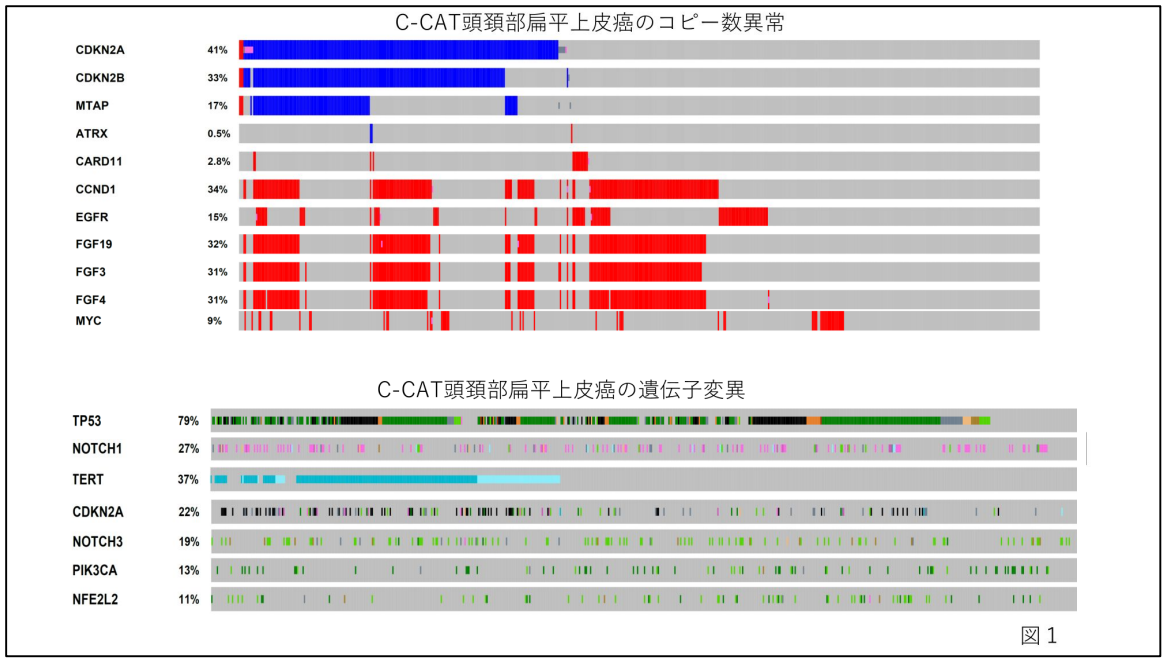

図 1

具体的には CDKN2A/CDKN2B/MTAP 領域のホモ欠失が症例全体の約 4 割、TP53 の失活変異が症例全体の約 8 割に上ることや、NOTCH1 や NOTCH3 の変異が高頻度に認めらることも判明した。遺伝子増幅や活性化については CCND1 と周辺遺伝子の増幅が全体の約 1/3 に観察され、頭頸部腫瘍においては細胞周期制御遺伝子の異常が目立つことが判明している。また、TERT プロモーターの変異や PIK3CA の活性化なども比較的多い変異であった。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計7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　5件）

１．著者名 Miyabe Shingo、Ito Shin、Sato Ikuro、Abe Jiro、Tamai Keiichi、Mochizuki Mai、Fujimori Haruna、Yamaguchi Kazunori、Shindo Norihisa、Shima Hiroshi、Yamazaki Tomoko、Abue Makoto、Okada Yoshinori、Yasuda Jun	４．巻 14
２．論文標題 Clinical and genomic features of non‐small cell lung cancer occurring in families	５．発行年 2023年
３．雑誌名 Thoracic Cancer	６．最初と最後の頁 940～952
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1759-7714.14825	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 Nakazato Akira、Mochizuki Mai、Shibuya-Takahashi Rie、Fujimori Haruna、Fujii Keitaro、Saijoh Satoshi、Morita Shinkichi、Yamazaki Tomoko、Imai Takayuki、Sato Ikuro、Satoh Kennichi、Yamaguchi Kazunori、Sugamura Kazuo、Yasuda Jun、Matsuura Kazuto、Shojaku Hideo、Asada Yukinori、Tamai Keiichi	４．巻 12
２．論文標題 RELA is required for CD271 expression and stem-like characteristics in hypopharyngeal cancer	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Scientific 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） 10.1038/s41598-022-22736-6	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 Fujii Keitaro、中略）、Yamazaki Tomoko、Imai Takayuki、Sugamura Kazuo、Yasuda Jun、Satoh Kennichi、Sato Ikuro、Saito‐Koyama Ryoko、Fujishima Fumiyoshi、Sasano Hironobu、Kato Yukinari、Matsuura Kazuto、Asada Yukinori、Tamai Keiichi	４．巻 113
２．論文標題 Establishment of a monoclonal antibody against glycosylated CD271 specific for cancer cells in immunohistochemistry	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Cancer Science	６．最初と最後の頁 2878～2887
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.15340	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 Imai Takayuki、Saijo Satoshi、Fujii Keitaro、Nakazato Akira、Nakamura Kazuki、Miyakura Yuya、Yamazaki Tomoko、Goto Takahiro、Asada Yukinori	４．巻 49
２．論文標題 Early enteral nutrition after head and neck surgery with free tissue transfer reconstruction	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Auris Nasus Larynx	６．最初と最後の頁 141～146
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.anl.2021.06.004	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 Kiyota Naomi、（中略）、Yamazaki Tomoko、（中略）、the Head and Neck Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG-HNCSG)	4．巻 40
2．論文標題 Weekly Cisplatin Plus Radiation for Postoperative Head and Neck Cancer (JCOG1008): A Multicenter, Noninferiority, Phase II/III Randomized Controlled Trial	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Journal of Clinical Oncology	6．最初と最後の頁 1980～1990
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1200/JCO.21.01293	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 Saijoh Satoshi, et al.	4．巻 537
2．論文標題 Discovery of a chemical compound that suppresses expression of BEX2, a dormant cancer stem cell-related protein	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6．最初と最後の頁 132～139
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2020.11.022	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 Fujii Keitaro, et al.	4．巻 -
2．論文標題 Establishment of a monoclonal antibody against glycosylated CD271 specific for cancer cells in immunohistochemistry	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Cancer Science	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/cas.15340	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