

平成 26 年 6 月 20 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590439

研究課題名(和文) 頭頸部がんにおける癌・幹細胞関連遺伝子群を標的とした治療法の開発

研究課題名(英文) Development of clinical applications for cancer/stem-cell-associated molecules target therapy in head and neck cancer

研究代表者

森 泰昌 (MORI, TAISUKE)

独立行政法人国立がん研究センター・中央病院・医員

研究者番号：00296708

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：頭頸部扁平上皮がんの幹細胞に関連分子を中心とした網羅的な解析からYBX1, Bmi1, HMGA2, EpCAM等の幹細胞関連分子が頭頸部癌の形質に関与することを明らかとしてきた。特に、ポリコム群蛋白であるBmi1が早期扁平上皮癌のマーカーとなること、ならびにHMGA2が進行癌と予後推定因子であることを明らかとした。さらにYBX1が治療抵抗性癌の原因の一つであることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：I've been clear that the stem cell-associated molecules YBX1, Bmi1, HMGA2, and EpCAM are involved in the trait of head and neck cancer from the comprehensive analysis with a focus on related molecules in stem cells of head and neck squamous cell carcinoma.

In particular, I revealed that HMGA2 is a prognostic factor estimation and advanced cancer and that Bmi1 is a marker of early squamous cell carcinoma. Moreover, YBX1 is one of the causes of chemoradiation-resistant cancer was suggested.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：診断病理学 頭頸部がん

1. 研究開始当初の背景

頭頸部がんは、頭頸部がんの治療方針としては外科的手術に加えて化学療法、放射線療法を組み合わせて行われている。しかし、再発した場合二次的な手術は困難であり、化学療法、放射線療法に対して抵抗性を有することが多く治療を困難としている。そのため、頭頸部がんに対する再発リスクなどの予後の判定を含めた診断法や新たな治療法の開発が急務であり、社会的にも重要な意味を持っている。

2. 研究の目的

本研究は、頭頸部扁平上皮がん(Head and Neck Squamous Cell Carcinoma:HNSCC)において、がん・幹細胞関連分子の関与を解析する。特にポリコム群複合体と結合蛋白分子YBX-1 遺伝子の発現が化学療法、放射線療法などの治療抵抗性がんへのトランスフォーム機構に深く関わっていることを臨床病理組織学的手法と in vitro の artificial な系を併用しその機構を解明する。さらに、これらの分子を新規治療標的として応用する方法の開発を目的とする。

3. 研究の方法

病理組織学的手法を用いて Bmi-1, YBX1, MDR1, CD44 らの mRNA, 蛋白発現解析を臨床情報とともにレトロスペクティブな検討を行う。同時にプロスペクティブに試料を収集し in vitro において single cell レベルでの解析を行う。次年度以降は、細胞株とベクター等の Artificial な系を併用して Bmi1-YBX1 複合体解析から腫瘍のトランスフォーム(治療抵抗)機構の解明を行う。

4. 研究成果

頭頸部がんでの幹細胞関連分子の発現と意義として幹細胞関連分子の機能が治療抵抗性がんの理由となることを基礎的な研究において明らかとしきっている。

(1)Bmi1 が早期扁平上皮がんの、HMGA2 が予後不良の診断マーカーなることや膜貫通型糖たんぱく質であり、幹細胞のマーカーとしても知られている。Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) が一部の頭頸部扁平上皮癌のグループで高発現することを論文として報告した (Mori et al. Lab Invest. 2013)。

(2)

①Bmi1 に結合する候補分子 Y-Box binding protein-1(YBX1)を見いだした。

②Bmi1 に結合する候補分子 YBX-1 蛋白が頭頸

部扁平上皮がんで高発現していること、頭頸部がんで最も使用されている抗癌剤(シスプラチン)の投与において、細胞質から核内に移行することが治療抵抗性の要因である可能性について示した。

(3)幹細胞関連分子であり、腺癌では予後因子であることが示されている EpCAM に着目し、放射線治療抵抗性に関するバイオマーカー候補が乏しく、頭頸部癌の 90%をしめる扁平上皮癌の発現とそれらの予後について予備検討を行った。その結果、発現レベルが、各々のがんにおいて異なることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 17 件)

1. Stem cell self-renewal factors, Bmi1 and HMGA2 expressed in head and neck squamous cell carcinoma: Clues to the tumor characteristics for diagnosis. Yamazaki H, Mori T, Yazawa M, Maeshima A, Matsumoto F, Yoshimoto S, Ota Y, Kaneko A, Tsuda H, Kanai Y *Lab. Invest.* (査読有).93 1331-1338, 2013 *Corresponding Author
2. Sox10 is a novel marker of acinus and intercalated duct differentiation in salivary gland tumors: A clue to the histogenesis for diagnosis. Ohtomo R, Mori T, Shibata S, Tsuta K, Maeshima A, Akazawa C, Watabe Y, Honda K, Yamada T, Yoshimoto S, Asai M, Okano H, Kanai Y, Tsuda H *Mod Pathol.* 26 1041-50 (査読有) 2013 *Corresponding Author.
3. Frequent GNAS mutations in low-grade appendiceal mucinous neoplasms. Nishikawa G, Sekine S, Ogawa R, Matsubara A, Mori T, Taniguchi H, Kushima R, Hiraoka N, Tsuta K, Tsuda H, Kanai Y. *Br J Cancer.*5;108 (4):951-8. (査読有) 2013.
4. Comparison of Malignant Bone Treatments for Reuse. Yazawa M, Mori T, Kishi K *Surgical Science*, Vol. 4 No. 1, 49-52 (査読有) 2013.
5. Involvement of Hepatocellular Carcinoma Biomarker, Cyclase-Associated Protein 2 in Zebrafish Body Development and Cancer Progression. Effendi K, Yamazaki K, Mori T, Masugi Y, Makino S, Sakamoto M *Exp Cell Res.* 1:319(1):35-44. (査読有) 2013.
6. Histopathological characteristics of hypervascular cholangiocellular carcinoma as an early stage of cholangiocellular carcinoma. Sato Y, Ojima H, Onaya H, Mori T, Hiraoka N, Kishi Y, Nara S, Esaki M, Shimada K, Kosuge T, Sugihara K, Kanai Y. *Hepato*

Res. 1;319(1):35-44.(査読有) 2013.

7. 早期口腔癌の病理組織像とその捉え方 森泰昌 口腔腫瘍学会雑誌 25 巻第 3 号 42-53 (査読有) 2013 Corresponding Author
 8. 口腔癌の早期診断とその分子病理学的理解 森泰昌 歯科学報 113(5):495-499 (査読有) 2013 Corresponding Author
 9. 招待講演 大阪大学歯学部「口の難病プロジェクト」成果報告会特別講演 Stem cell biology to oral cancer biology 森泰昌 2013 3 月
 10. Identification and prospective isolation of a mesothelial precursor lineage giving rise to smooth muscle cells & fibroblasts for mammalian internal organs, and their vasculature. Rinkevich Y, Mori T, Sahoo D, Xu P, Bermingham JR, Weissman IL *Nature Cell Biol.*, 14(12):1251-60 (査読有) 2012
 11. Involvement of Hepatocellular Carcinoma Biomarker, Cyclase-Associated Protein 2 in Zebrafish Body Development and Cancer Progression. Effendi K, Yamazaki K, Mori T, Masugi Y, Makino S, Sakamoto M *Exp Cell Res*, 査読有, in press (査読有) 2012.
 12. Single-CpG-resolution methylome analysis identifies clinicopathologically aggressive CpG island methylator phenotype clear cell renal cell carcinomas. Arai E, Chiku S, Mori T, Gotoh M, Nakagawa T, Fujimoto H, Kanai Y. *Carcinogenesis*, 33(8): 1487-1493 (査読有) 2012
 13. Identification by Differential Tissue Proteome Analysis of Talin-1 as a Novel Molecular Marker of Progression of Hepatocellular Carcinoma. Kanamori H, Kawakami T, Effendi K, Yamazaki K, Mori T, Ebinuma H, Masugi Y, Du W, Nagasaka K, Ogiwara A, Kyono Y, Tanabe M, Saito H, Hibi T, Sakamoto M. *Oncology*:406-415. (査読有) 2011.
 14. 病理診断に役立つ分子生物学 病理診断医になじみのある疾患関連分子 解説編 p53・p16 森泰昌 病理と臨床 臨時増刊号 vol 29 380-383 (査読無) 2011
 15. 病理診断に役立つ分子生物学 病理診断医になじみのある疾患関連分子 診断編 p53・p16 森泰昌 病理と臨床 臨時増刊号 vol 29 384-386 (査読無) 2011
 16. 胆管形質を示す肝細胞癌の臨床と分子生物学 肝細胞癌における胆管形質の発現: 肝システム細胞の意義 森泰昌、尾島 英知、坂元 亨宇 肝胆膵 Vol. 63 No4 Sep. (査読無) 2011
 17. 森泰昌、坂元 亨宇 肝癌の多段階発癌過程と肝癌幹細胞を探る 分子消化器病 vol8, no1 28-32 (査読無) 2011
- [学会発表] (計 10 件)
1. 森泰昌、頭頸部における稀少がんの病理、第 59 回 日本口腔外科学会総会、2014 10 月 21 日、千葉
 2. 森泰昌、早期口腔癌に対する新たな診断法の確立、第 63 回日本病理学会関東支部会総会 2014 6 月 21 日、東京
 3. 森泰昌、頭頸部扁平上皮癌における治療方針の決定に有用なバイオマーカー、第 103 回日本病理学会総会、2014, 4 月 25 日、広島
 4. 森泰昌、唾液腺腫瘍の階層的クラスタリング解析によるグループ分類とそれらを規程するマーカー、第 24 回日本臨床口腔病理学会総会、2013, 8 月 30 日、東京
 5. 森泰昌、口腔癌の診断と治療戦略、第 67 回日本口腔科学会学術総会、2013, 5 月 24 日、宇都宮 栃木
 6. 森泰昌、早期口腔癌の病理像とその捉え方、第 31 回日本口腔腫瘍学会総会、2013, 1 月 24 日、東京
 7. 森泰昌、幹細胞関連分子の発現する頭頸部扁平上皮癌の特性とその予後、第 23 回日本臨床口腔病理学会総会、2012, 8 月 30 日、東京
 8. 森泰昌、口腔癌の悪性形質の発現に関する橋渡し研究と分子標的治療の応用、第 101 回日本病理学会総会、2012, 4 月 26 日、東京
 9. Ohtomo R, Mori T et al., Sox10 is a novel marker of acinus and intercalated duct differentiation in salivary gland tumor, 101st Annual meeting The united states and Canadian academy of pathology, 2012, 3 月 17 日、バンクーバー、カナダ
 10. 森泰昌、がんと幹細胞に共通する機構の解明を目的とした網羅的な蛋白質間相互作用解析を用いたキー因子の探索、第 34 回日本分子生物学会総会、2011, 12 月 14 日、横浜
- [図書] (計 1 件)
1. 森泰昌他 (分担執筆) 文光堂 スタンダード病理学 2014 in press
6. 研究組織

(1) 研究代表者

森 泰昌 (MORI TAISUKE)

独立行政法人国立がん研究センター・中央
病院・医員

研究者番号：00296708