

令和 2 年 6 月 24 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2019

課題番号：15K20176

研究課題名（和文）次世代シーケンサー、マイクロアレイを用いた頭頸部多段階発がん機構の解明

研究課題名（英文）multistep carcinogenesis in head and neck

研究代表者

佐藤 亜矢子（中目亜矢子）（SATO, Ayako）

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：00737736

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：頭頸部癌の臨床サンプルはこれまで計画的に採取保存されてきておらず、それが、トランスレーショナルリサーチの足かせの1つとなっていた。そこで、本研究では、手術検体の採取・保存を積極的に行ってきた。実際、本申請研究期間内に300例の頭頸部癌組織検体、20例の白斑症または紅斑症組織検体および正常粘膜とそれらの血液の採取保存に成功した。一方で、BACH1という転写因子が頭頸部癌の生存に有意働いていることを見出し、BACH1によって制御されている因子が予後マーカーの1つに成り得る可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

耳鼻咽喉・頭頸部外科医師の一人として、頭頸部癌に関する基礎データが他の癌と比べ少ないことを感じている。その理由の一つであると考えられる検体数の確保を本研究では進めることができた。これら検体を使用することによって、今後多くの研究を迅速に行うことができる。また、本研究から頭頸部癌の生存にBACH1が関わることを初めて見出した。

研究成果の概要（英文）：The lack of clinical samples of head and neck cancer is one of the reason for the limitation of translational research. We have collected surgical specimens of head and neck cancer at our hospital. We successfully collected about three-hundred samples of head and neck cancer, and about 20 combinations of normal, premalignant and malignant lesion. We detected that one transcriptional factor, named BACH1, extends head and neck cancer cell survival. It suggests BACH1 may be one of a prognosis marker of head and neck cancer.

研究分野：頭頸部癌

キーワード：頭頸部癌 トランスレーショナルリサーチ 遺伝子 多段階発がん

1. 研究開始当初の背景

本邦の悪性腫瘍の5%を占める頭頸部がんにおいて、その診断的価値のある腫瘍マーカーは皆無の状態であり、診療に有用な腫瘍マーカーの検出は重大な研究テーマとなっている。頭頸部がんはその90%が扁平上皮癌であり、前がん病変の一つとして、白斑症、紅斑症が知られているが、これらの将来の癌化を予測するマーカーは知られていない。その一方で、頭頸部外科日常診療において、正常粘膜から白斑症などを經由して浸潤癌病変に至るまで、同一症例において頭頸部多段階 発がんと考えられる症例の診療機会は多い

2. 研究の目的

臨床サンプルを用いたトランスレーショナルリサーチにて、頭頸部発がん予測診断、予後診断に有用なマーカーについて研究を行う。

3. 研究の方法

東北大学医学系研究科倫理委員会にて、本研究のサンプル採取および解析については、既に審査、承諾されている。東北大学病院耳鼻咽喉・頭頸部外科を受診し、研究に対する同意が得られ、同科にて手術を行った症例から、頭頸部癌検体、白斑症または紅斑症組織、正常粘膜、血液の採取および病理組織検査を行う。Laser capture microdissection 法により、組織学的な診断を行いつつ、浸潤癌、上皮内癌、異形成、正常粘膜から組織の採取を行う。得られた組織を用い、DNA または RNA 抽出を行う。抽出した DNA 検体を用いて、exome sequencing 解析を行う。RNA 検体を用いて、マイクロアレイにて遺伝子発現、マイクロ RNA 発現の測定を行う

4. 研究成果

頭頸部癌の臨床サンプルはこれまで計画的に採取保存されてきておらず、それが、トランスレーショナルリサーチの足かせの1つとなっていた。

頭頸部癌検体および白斑症または紅斑症組織、正常粘膜、血液の採取を行い、病理組織検査も施行した。産育休にて、研究休止期間があったが、徐々に研究を再開、継続した。申請研究期間内に300例の頭頸部癌組織検体、20例の白斑症または紅斑症組織検体および正常粘膜とそれらの血液の採取保存に成功した。

臨床サンプルの蓄積を行うと同時に、DNA および RNA 抽出を行い、遺伝子発現などを評価した。キャンサーパネルで調べた遺伝子発現解析により、頭頸部癌の発がんにかかわる遺伝子の候補があげられ、その変異の臨床的な意義についてのさらなる検討を行うため、さらに症例を蓄積した。

解析の中で、Bach1 (BTB and CNC homology 1) という、酸化ストレスを抑制し、p53 を介した細胞老化を抑える働きをする因子に着目した。この因子は、先行研究にて、発がんメカニズムとの関連の可能性を本研究者が解明している¹⁾。ヒト頭頸部細胞株を用いて、BACH-1 をノックダウンしたところ、死細胞の割合が増加することを初めてあきらかにした。これにより、頭頸部癌細胞の生存に BACH-1 が必要である可能性が示唆され、頭頸部の発がんメカニズムの一端が解明された。

1) 1. Nakanome A, Brydun A, Matsumoto M, Ota K, Funayama R, Nakayama K, Ono

M, Shiga K, Kobayashi T, Igarashi K. Bach1 is critical for the transformation of mouse embryonic fibroblasts by Ras(V12) and maintains ERK signaling. *Oncogene*. 2013 Jul 4;32(27):3231-45. Epub 2012 Jul 30.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----