

令和元年9月10日現在

機関番号：87102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11255

研究課題名(和文) 頭頸部癌幹細胞の多分化能獲得におけるゲノムワイドなエピジェネティック機構の解明

研究課題名(英文) The role of epigenetic reprogramming for the acquisition of pluripotency in head and neck cancer stem cells

研究代表者

益田 宗幸 (Masuda, Muneyuki)

独立行政法人国立病院機構(九州がんセンター臨床研究センター)・その他部局等・頭頸科部長

研究者番号：90284504

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：1. 転写調節因子YAP1蛋白の条件的な活性化により2週間で癌化する、世界初の頭頸部癌(口腔)epigenetic発がんマウスモデルの樹立に成功した。ヒト口腔癌病理サンプル、頭頸部癌培養細胞による実験結果と併せてYAP1蛋白が口腔発がん・進展に大きく関与する因子であることを見だし、そのepigeneticなメカニズムをさらに解析中である。本研究の結果の一部を2018年度の日本癌学会シンポジウムで報告し、第1報を英文投稿中である。

2. 頭頸部癌の幹細胞性の維持誘導に、YAP1とSOX2が協調的に働き、一連の標的遺伝子の転写活性を亢進することを見いだした。この結果は現在英文として投稿中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の結果は、現在の遺伝子変異を対象としたprecision medicineの恩恵を受けていない頭頸部癌に対してYAP1を標的としたepigeneticな分子標的治療の可能性を示唆するものであり、頭頸部癌治療に新たな活路を開く可能性がある。また、頭頸部癌(口腔)epigenetic発がんマウスモデルは頭頸部癌研究のみならず、世界的に注目を集めているYAP1阻害剤の開発プラットフォームとして極めて有用と考えられる。

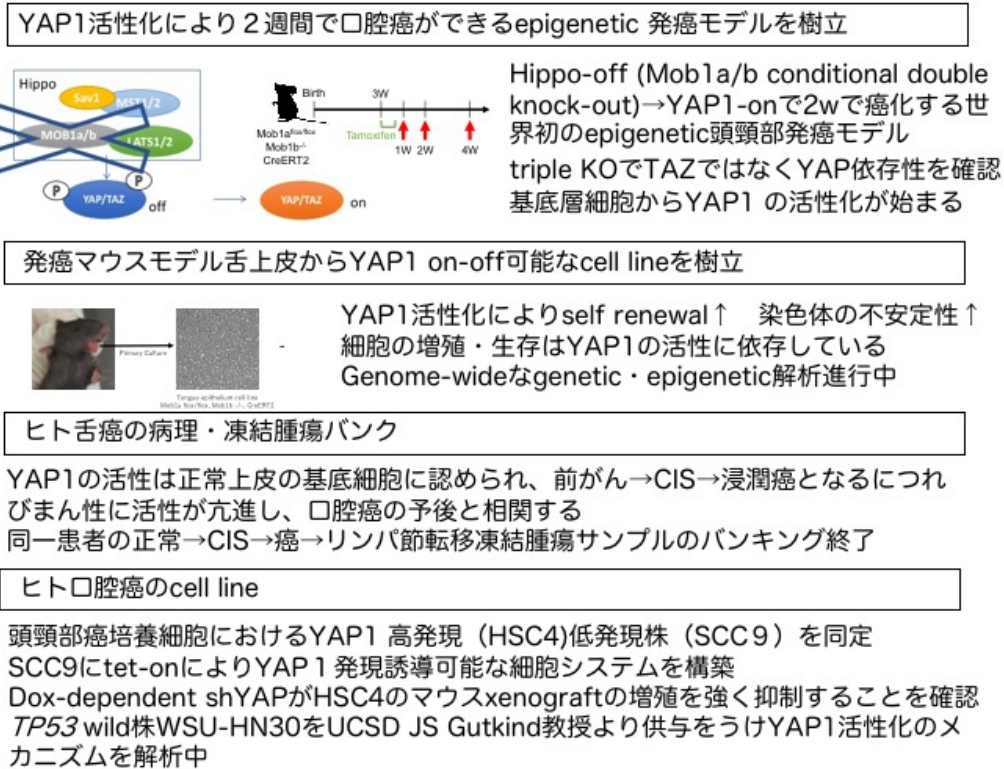
研究成果の概要(英文)：1. We have developed an ultra-rapid (within 2 weeks) epigenetic mouse carcinogenesis model by the conditional activation of the transcription coactivator YAP1 in the mouse oral epithelium. We also found that YAP1 activation is a strong driver of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) in both onset and evolution settings through the investigations on human HNSCC tumor samples and cell lines. The more precise epigenetic mechanism is under evaluation. Parts of these results were presented in the symposium of Japan Cancer Association Annual meeting 2019 and are now under review in an English journal.

2. It was also found that YAP1 and SOX2 cooperatively activate transcription of a set of genes and thereby facilitate induction and maintenance of HNSCC stemness. These results are under review in an English journal.

研究分野：頭頸部癌

キーワード：epigenetics YAP1 stemness carcinogenesis model mouse

### これまでの成果



#### 1. 研究開始当初の背景

化学放射線療法や再建手術などの、集学的な治療法が進歩した現在でも、進行頭頸部癌治療の中心は手術であり、進行頭頸部癌の予後及びQOLは、ここ20年間大きな改善を見ていない。頭頸部癌の分子生物学的特性に基づいた新たな治療法の開発が求められている。

#### 2. 研究の目的

本研究の目的は、頭頸部癌治療の最大の抵抗因子である、CSC 多分化能獲得メカニズムをepigeneticな視点から genome-wide に解析し、新たな治療法を開発する事である。

#### 3. 研究の方法

研究の方法と成果を上図にまとめた。

#### 4. 研究成果

1. 転写調節因子 YAP1 蛋白の条件的な活性化により2週間で癌化する、世界初の頭頸部癌（口腔）epigenetic 発がんマウスモデルの樹立に成功した。ヒト口腔癌病理サンプル、頭頸部癌培養細胞による実験結果と併せて YAP1 蛋白が口腔発がん・進展に大きく関与する因子であることを見だし。その epigenetic なメカニズムをさらに解析中である。本研究の結果の一部を2018年度の日本癌学会シンポジウムで報告し、第1報を英文投稿中である。

2. 頭頸部癌の幹細胞性の維持誘導に、YAP1 と SOX2 が協調的に働き、一連の標的遺伝子の転写活性を亢進することを見いだした。この結果は現在英文として投稿中である

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 11 件)

1. Nakano T, Takizawa K, Uezato A, Taguchi K, Toh S, Masuda M. Prognostic value of programmed death ligand-1 and ligand-2 co-expression in salivary gland carcinomas. *Oral Oncol* 2019;90:30-37.
2. Sato M, Yamamoto H, Hatanaka Y, Nishijima T, Jiromaru R, Yasumatsu R, Taguchi K, Masuda M, Nakagawa T, Oda Y. Wnt/beta-catenin signal alteration and its diagnostic utility in basal cell adenoma and histologically similar tumors of the salivary gland. *Pathol Res Pract* 2018;214(4):586-592.
3. Nishijima T, Yamamoto H, Nakano T, Hatanaka Y, Taguchi KI, Masuda M, Oda Y. Low-

grade intraductal carcinoma (low-grade cribriform cystadenocarcinoma) with tumor-associated lymphoid proliferation of parotid gland. *Pathol Res Pract* 2017;213(6):706-709.

4. Masuda M, Wakasaki T, Toh S. Stress-triggered atavistic reprogramming (STAR) addiction: driving force behind head and neck cancer? *Am J Cancer Res* 2016;6(6):1149-66.
5. Hongo T, Fukushima J, Uchida Y, Rikimaru F, Toh S, Higaki Y, Masuda M. Successful management of recurrent adenoid cystic carcinoma in the deep infratemporal fossa by maxillo-orbito-zygomatic approach. *Auris Nasus Larynx* 2019.
6. Morita M, Egashira A, Nakaji YU, Kagawa M, Sugiyama M, Yoshida D, Ota M, Ikebe M, Masuda M, Inoue Y, Kunitake N, Toh Y. Treatment of Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus Synchronously Associated with Head and Neck Cancer. *In Vivo* 2017;31(5):909-916.
7. Masuda M, Wakasaki T, Toh S, Uchida Y, Rikimaru H, Kunitake N, Higaki Y. Utility of chemoradiation for the optimization of treatment intensity in advanced hypopharyngeal and laryngeal carcinoma. *Mol Clin Oncol* 2017;7(6):965-970.
8. Masuda M, Rikimaru F, Toh S, Higaki Y. Transmanubrial Approach for Removing a Head and Neck Tumor Located at the Upper Lateral Mediastinum. *Biomedicine Hub* 2017;2(3):7-7.
9. Wakasaki T, Omori H, Sueyoshi S, Rikimaru F, Toh S, Taguchi K, Higaki Y, Morita M, Masuda M. A case of peritoneal metastasis during treatment for hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol* 2016;14(1):265.
10. Wakasaki T, Kiyohara H, Omori H, Nishi K, Taguchi K, Rikimaru F, Toh S, Higaki Y, Masuda M. Massive internal jugular vein tumor thrombus derived from squamous cell carcinoma of the head and neck: two case reports. *Oral Maxillofac Surg* 2016.
11. Matsuo M, Rikimaru F, Higaki Y, Masuda M. A case of hypopharyngeal cancer with stenosis, perforation, and pyogenic spondylitis development after chemoradiotherapy. *Int J Surg Case Rep* 2016;20:104-8

〔学会発表〕（計 5 件）

1. 鈴木聡, 西尾美希, 大森裕文, 藤庸子, 前濱朝彦, 青野ゆかり, 清野透, 田口健一, 益田宗幸, 豊國伸哉, 田代浩徳, 片渕秀隆. 扁平上皮癌発症における Hippo 経路の役割. In: 第 77 回日本癌学会学術総会; 2018 9/27-29; 大阪
2. 益田宗幸. 癌研究 UP TO DATE2018 世界の基礎研究の動向. In: 第 12 回頭頸部癌基礎研究会; 2018 6/13; 東京
3. 大森裕文, 西尾美希, 佐藤晋彰, 田口健一, 下野洋平, 三森功士, 益田宗幸, 鈴木聡. MOBI-YAP1 は頭頸部扁平上皮癌発症の強力なドライバー経路である In: 第 77 回日本癌学会学術総会; 2018 9/27-29; 大阪
4. 益田宗幸. 癌研究 UP TO DATE 2017 世界の基礎研究の動向. In: 第 11 回頭頸部癌基礎研究会; 2017 6/7; 京都
5. 益田宗幸. がん研究 UP TO DATE2016 世界の基礎研究の動向. In: 第 10 回頭頸部癌基礎研究会. 埼玉; 2016.

〔図書〕（計 3 件）

1. 益田宗幸. 【ちょっと気になる頭頸部癌化学療法】 海外の最新情報について 分子標的治療薬の開発状況を中心に. *Johns* 2018;34(8):1003-1008.
2. 益田宗幸. 【頭頸部癌学-診断と治療の最新研究動向-】 頭頸部癌基礎研究の動向 頭頸部癌基礎研究の動向 概論と展望. In: *日本臨床*; 2017. p. 121-127.
3. 益田宗幸. 【頭頸部悪性腫瘍の疑問に答える】 病因・病態理解 頭頸部癌はモノクローナルな細胞集団ですか? In: *Johns*; 2017. p. 1079-1082.

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：

国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：二階堂 愛

ローマ字氏名：NIKAIDO ITOSHI

研究協力者氏名：藤 賢史

ローマ字氏名：TO SATOSHI

研究協力者氏名：若崎 高祐

ローマ字氏名：WAKASAKI TAKAHIRO

※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、研究者個人に帰属されます。