

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16379

研究課題名（和文）BRAF V600E陽性甲状腺未分化がんの分子標的薬耐性と耐性を克服する基礎研究

研究課題名（英文）Basic research for overcoming of target therapy resistance in anaplastic thyroid carcinoma with BRAF V600E

研究代表者

西山 明宏（Nishiyama, Akihiro）

金沢大学・がん進展制御研究所・助教

研究者番号：80770172

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：未治療皮下腫瘍と分子標的耐性腫瘍に対してGene Ontology解析を実施した。耐性腫瘍においてextracellular space、cytokine activityやintegral component of plasma membraneに関連する遺伝子の変化を有意に認め、ATCの病勢が増悪すると、実臨床では炎症反応の変化（悪化）が見られるので、cytokine activityの遺伝子変異に着目してさらに解析を進める。

研究成果の学術的意義や社会的意義

甲状腺未分化がんの病勢悪化時には、炎症反応が悪化することが多い。

in vivoにて薬剤耐性を誘導した際にも、耐性腫瘍はcytokine activity関連の遺伝子において有意に変化を認め、実際の臨床での経過に矛盾しない結果となった。

これらに、着目して病勢増悪を遅らせるための治療法開発に結び付けたい。

研究成果の概要（英文）：We did gene ontology analysis for subcutaneous tumors made from anaplastic thyroid cancer (ATC) cell line with BRAF V600E. Target therapy resistant tumor had more mutations related with extracellular space, cytokine activity or integral component of plasma membrane than subcutaneous tumor without therapy. Since the condition of ATC became worse and then we saw the worsened inflammatory reaction, we will focus on the gene alteration on cytokine activity and keep going on analyses.

研究分野：分子標的薬耐性

キーワード：甲状腺未分化がん BRAF V600E

様式C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん遺伝子パネル検査が2019年6月より保険診療にて実施されるようになった。それに伴い、がん種横断的なドライバー遺伝子異常が注目されている。その代表に $BRAF^{V600E}$ があり、固形がんの中でも最も予後不良な甲状腺未分化がん(ATC)の約30%に検出される。 $BRAF^{V600E}$ 陽性固形腫瘍には BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用療法が期待されており、本邦にて $BRAF^{V600E}$ 陽性甲状腺がんを対象に encorafenib+binimetinib の国内第 II 相試験が実施され良好な結果が得られている。

2. 研究の目的

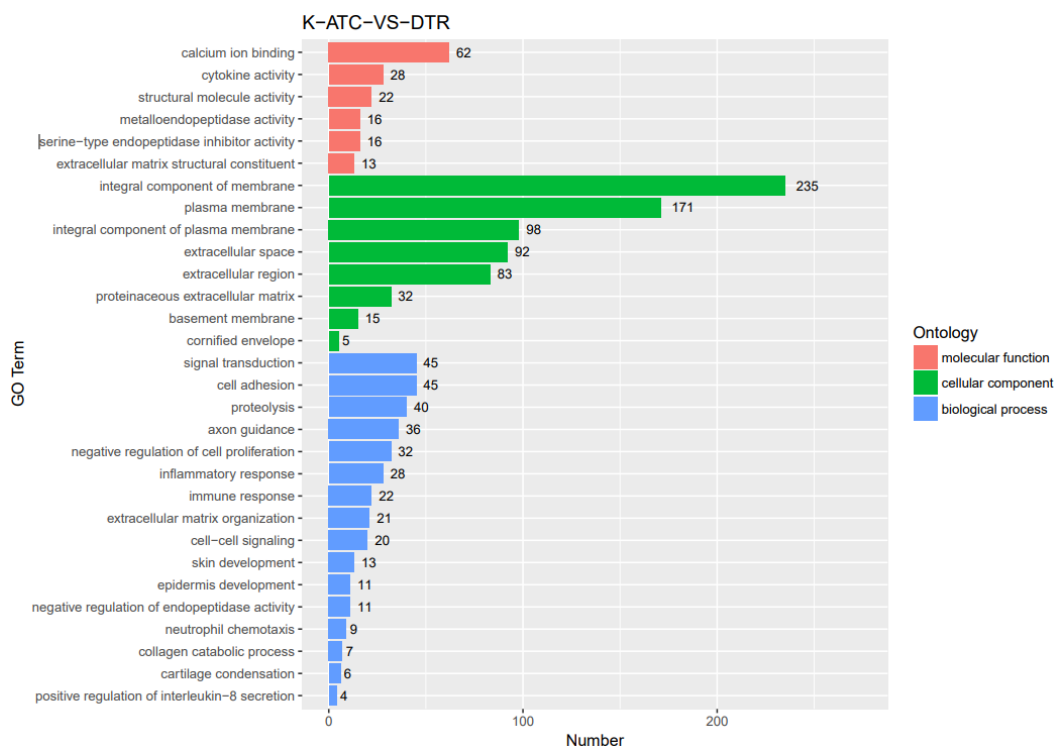
$BRAF^{V600E}$ 陽性 ATC が BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用療法に奏効するが、いずれ獲得耐性により病勢が悪化する。この耐性化機構を解明し、それを克服する治療法が確立できれば、ATC 患者予後の改善に繋がる可能性があると考えた。

3. 研究の方法

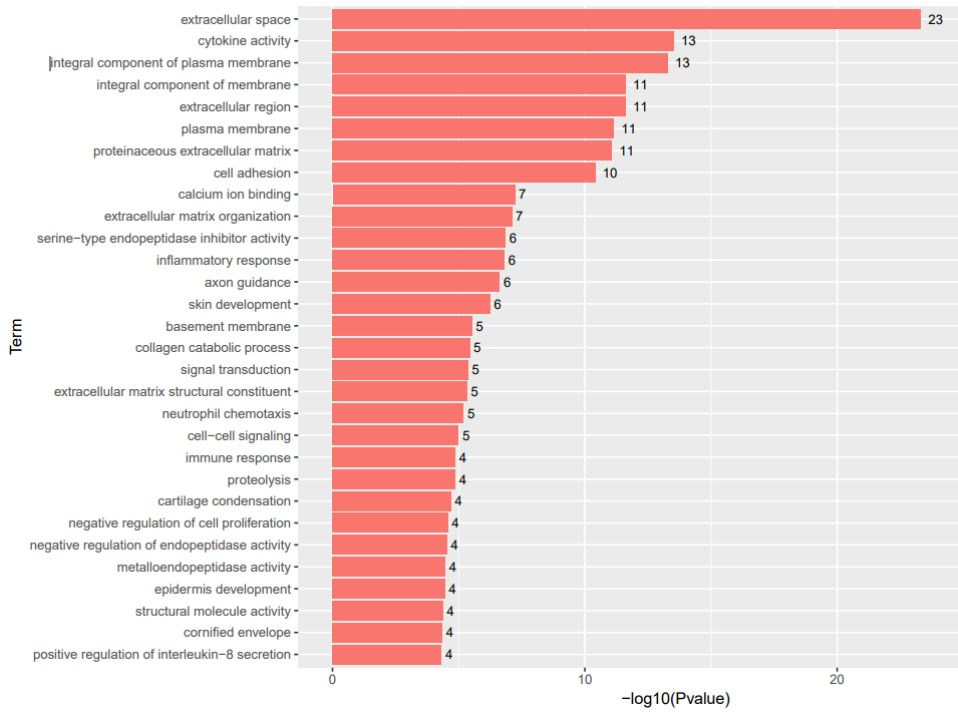
申請者は ATC 患者の頸部リンパ節転移より $BRAF^{V600E}$ 陽性の細胞株(K-ATC)樹立に成功した。本細胞株が同一の遺伝子変異を有することを確認し、免疫不全マウスの皮下に移植した。マウス皮下に腫瘍形成することを確認し、dabrafenib と trametinib をマウスに経口投与した。薬剤投与により腫瘍が一旦縮小したことを確認し、再増大した時点で腫瘍(K-ATC-DTR)を採取した。未治療の腫瘍と再増大した腫瘍から RNA を抽出し RNA-Seq を実施した。

4. 研究成果

未治療の皮下腫瘍と耐性腫瘍を比較し両者において遺伝子発現変化を伴う遺伝子群について、Gene Ontology 解析を実施した。生物学的特徴として遺伝子群を Molecular function、Cellular component、Biological process に分類した。耐性腫瘍において3分類では cellular component における遺伝子変化が最も多くみられ(上図)、用語 Term 全体においては、extracellular space、cytokine activity や integral component of plasma membrane などの変化を有意に認めた(下図)。ATC の病勢が増悪すると、実臨床では炎症反応の変化(悪化)が見られることから、cytokine activity の遺伝子変異に着目する。また、治療標的になる RAS/receptor tyrosine kinase (RTK)、Cell Cycle や WNT 経路における変化にも着目する。



K-ATC-VS-DTR



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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------