

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06902

研究課題名(和文) Tuft細胞性に着目した胸部がんの特性解明と新規治療法の提唱

研究課題名(英文) Clinicopathological characterization and therapeutic proposals for tuft cell-like thoracic cancers

研究代表者

山田 洋介 (Yosuke, Yamada)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：40742622

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)：胸腺がん・肺がんを中心に、tuft細胞性を示す腫瘍の臨床病理学的特徴を探索し、tuft細胞性が当該腫瘍の臨床病理像に与える影響を明らかにした。重要な知見として、tuft細胞性肺がんが塩類細胞というtuft細胞とは別の分化細胞の発現プロファイルをも有すること、tuft細胞性小細胞肺がんがPARP阻害剤・BCL2阻害剤に感受性を示すことが挙げられる。更に、tuft細胞性を示すがん腫は胸部臓器以外にも特有の生物学的特徴をもって発生すること、これまでtuft細胞の存在が知られていない臓器にもtuft細胞が存在する可能性を指摘した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

正常のtuft細胞の機能は2016年頃より、tuft細胞に類似した発現プロファイルを示すがん腫は2018年に報告されたばかりで、tuft細胞や"tuft細胞様"がんの特性は未だ十分には明らかになっていない。本助成事業に係る一連の研究は、胸部腫瘍を中心としつつ、全身のtuft細胞様がんの認識やその特性の解明に寄与した点で学術的意義がある。加えて、tuft細胞様がんのユニークな薬剤感受性を明らかにした点で、研究成果には社会的意義もあると考える。

研究成果の概要(英文)：We explored the clinicopathological features of tumors with tuft cell-like expression profiles, mainly focusing on thymic and lung cancers. As representative achievements, we found that tuft cell-like lung cancers also exhibit gene expression profiles of ionocytes, another rare epithelial cell type, and that tuft cell-like small cell lung carcinomas are sensitive to PARP and BCL2 co-inhibition. Furthermore, we proposed that "tuft cell-like" carcinomas are present in multiple organs, with unique biological features, and that tuft cells may be physiologically present in organs where they have not been previously known to exist.

研究分野：病理学

キーワード：タフト (tuft) 細胞 塩類細胞 胸腺がん 胸腺腫 肺がん 乳がん

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

胸腺がんには手術不能例に対する有効な治療法が確立されていない。近年行われた網羅的な分子生物学的解析においても、治療標的となりうる遺伝子異常は指摘されず、現時点では分子標的療法の望みも薄い。2018年、正常胸腺髄質上皮が従来考えられていたよりも多様な細胞集団であり、その一部は、肺や消化管などで特殊な免疫系細胞として知られる tuft 細胞の性格を有することが報告された。同年、肺小細胞がんの一部が tuft 細胞の主要制御因子である POU2F3 に生存を依存し、かつ tuft 細胞に類似した遺伝子発現プロファイル (POU2F3、GF11B、TRPM5 等) を示すことが報告された。

これらの報告を背景に、申請者は 1) 胸腺がんの大多数が、胸腺腫とは異なり、POU2F3 を含む tuft 細胞性マーカーを mRNA およびタンパクレベルで高発現する (tuft 細胞性を示す) こと、2) 肺がんでは、小細胞がんだけでなく非小細胞肺がんにおいても tuft 細胞性を示す例が存在すること、3) いずれのがん腫においても、tuft 細胞性がんは非 tuft 細胞性がんとは異なった生物学的特徴 (遺伝子異常、発現プロファイル、病理組織像、臨床像など) を有すること、4) tuft 細胞性は胸腺がんの診断マーカーである KIT の発現と強く相関すること、等を見出した (課題申請時、論文投稿中)。これらの結果は、一部の胸部がんでは、tuft 細胞性とその生物学的特性に深く関与していることを示唆している。

2. 研究の目的

本研究の (当初の) 目的は、詳細な臨床病理学的情報を入手可能な単 (自) 施設の症例を用いて、先行研究から明らかになった tuft 細胞性胸腺がんと同肺がんに関連する臨床病理学的特徴をより明確にすることである。これにより、各々のがん腫において tuft 細胞性が病理組織学的分類や患者のマネジメントに与える影響がはっきりし、それらに対する治療法を提唱する礎になると考える。

3. 研究の方法

本研究では、胸腺上皮性腫瘍 (胸腺がん・胸腺腫) および肺がんを、遺伝子発現プロファイルおよび組織切片を用いた免疫組織化学により tuft 細胞性がんと非 tuft 細胞性がんに分類し、tuft 細胞性がんの臨床病理学的特徴・遺伝子発現プロファイル・薬剤感受性を検証した。更に、tuft 細胞性を示す腫瘍は胸部臓器以外にも存在することを見出し、その臨床病理学的特徴を検討した。

4. 研究成果

(1) 研究の主な成果

本研究の成果に関連することから、本研究の助成申請時に論文投稿中であり、2021年2月に受理された先行研究 (PMID: 33609752) の成果を含めて記載する。

. Tuft 細胞性を示す胸腺がんの報告

公開データベースを利用した遺伝子発現プロファイルと、留学施設 (ドイツ) の病理組織を用いた免疫組織化学による検討において、胸腺がんの 60~70% が tuft 細胞様の発現プロファイルを示すことを報告した。この性格は、最も有用な胸腺がんマーカーである KIT の発現と強く相関していた (PMID: 33609752)。所属施設 (国内) の病理組織を用いた免疫組織化学による検討において、胸腺がんの多くが tuft 細胞性を示す特性は患者の人種を問わず認められること、胸腺腫においては、その亜型ごとに異なった POU2F3 (tuft 細胞の主要制御因子) への染色性が見られることを報告した (PMID: 34988657)。胸腺がんの tuft 細胞様・塩類細胞様性格に着目し、公開データベースを利用したシングルセル解析により、胸腺がんが胸腺腫に比べて HDAC9 を有意に高発現し、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬が胸腺がんの治療に応用できる可能性を提唱した (PMID: 38201543)。これまでの研究成果に関連した胸腺腫瘍に関する総説 3 編を発表した (PMID: 37278579, 38090038, 他 1 本 (2024年3月受理))。

. Tuft 細胞性を示す肺がんの報告

公開データベースを利用した遺伝子発現プロファイルと、留学施設 (ドイツ) の病理組織を用

いた免疫組織化学による検討において、小細胞肺がんだけでなく、非小細胞肺がんにおいても tuft 細胞様の発現プロファイルを示す腫瘍が認められることを報告した (PMID: 33609752)。留学施設と所属施設 (国内) の病理組織および公開データベースを用いて、tuft 細胞性肺がんの臨床病理学的・分子生物学的所見を更に検証し、tuft 細胞性肺がんが塩類細胞という tuft 細胞とは別の分化細胞の発現プロファイルをも有すること、細胞株を用いた実験によって tuft 細胞性小細胞肺がんが PARP 阻害剤・BCL2 阻害剤に感受性を示すことを見出した (PMID: 35999270)。

・ Tuft 細胞性を示す非胸部がんの報告

研究開始当初は tuft 細胞性胸腺がんと同肺がんの比較を予定していた。しかしながら、tuft 細胞性肺がんには胸腺がんとは異なり HDAC9 の高発現は見られないことなど、両者の違いは胸腺がん・肺がん各々のがん腫を検討した研究のみでも部分的には明らかにできたこと、tuft 細胞性を示すがん腫が非胸部臓器にも見出せたことから、研究対象を全身の臓器に広げた。

公開データベースを利用した遺伝子発現プロファイルと、自施設の病理組織を用いた免疫組織化学による検討において、tuft 細胞性を示すがん腫は胸部臓器以外にも特有の生物学的特徴をもって発生すること、これまで tuft 細胞の存在が知られていない臓器 (乳腺・前立腺・子宮など) にも tuft 細胞が存在する可能性を指摘した (PMID: 36402755)。シングルセル解析を含めた解析により、tuft 細胞がヒト乳腺にも存在する可能性、tuft 細胞様乳がんがトリプルネガティブ乳がんのサブセットを形成する可能性、を提唱した論文を発表した (PMID: 37179317)。Tuft 細胞と、これとは別の細胞種である塩類細胞のマーカー (それぞれ POU2F3 および FOXI1) の発現パターンが、唾液腺腫瘍の亜型ごとに異なることを見出した (PMID: 38358561)。

(2) 得られた成果の国内外における位置づけ、インパクト

Tuft 細胞性を示す小細胞肺がんの報告は、2018 年に他の研究グループにより初めて報告されたが、小細胞肺がん以外のがん腫においても tuft 細胞性を示すがんが存在するとの報告は、申請者らが世界で初めて報告した。これまで tuft 細胞の存在が知られていない臓器 (乳腺・前立腺・子宮など) に tuft 細胞が存在する可能性も、申請者らが初めて指摘した。以上より、本研究で得られた成果には大きなインパクトがあると考えられる。

(3) 今後の展望

本研究を通じて、tuft 細胞様性格を示すがん腫の存在や臨床病理学的特徴はある程度明らかになった。ただし、複数のグループが tuft 細胞様がん (亜型) の分子生物学的特徴を探求している小細胞肺がんに比べると、非小細胞肺がんにおける tuft 細胞性性格の機能的意義の検証は不十分である。また生理的に存在する tuft 細胞そのものの理解も十分とは言えない。今後は、tuft 細胞様小細胞肺がんに関する研究の進捗を参考にしながら、培養細胞や遺伝子改変マウスも積極的に用いて、tuft 細胞および tuft 細胞様がんの機能的特性を明らかにしていきたいと考えている。それらを意図した研究は、2024 年度基盤研究 (C) に採択された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Yamada Yosuke, Simon Ronald, Iwane Kosuke, Nakanishi Yuki, Takeuchi Yasuhide, Yoshizawa Akihiko, Takada Masahiro, Toi Masakazu, Haga Hironori, Marx Alexander, Sauter Guido	4. 巻 23
2. 論文標題 An exploratory study for tuft cells in the breast and their relevance in triple-negative breast cancer: the possible relationship of SOX9	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 438~438
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12885-023-10949-5	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 該当する
1. 著者名 Yamada Yosuke	4. 巻 73
2. 論文標題 Histogenetic and disease relevant phenotypes in thymic epithelial tumors (TETs): The potential significance for future TET classification	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 265 ~ 280
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pin.13343	査読の有無 有
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 Yamada Yosuke, Haga Hironori	4. 巻 7
2. 論文標題 Pathological snapshots of thymic epithelial tumors with invasion into neighboring structures: preparing for the forthcoming revision of the TNM classification	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Mediastinum	6. 最初と最後の頁 36 ~ 36
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21037/med-23-28	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 Yamada Yosuke, Iwane Kosuke, Nakanishi Yuki, Haga Hironori	4. 巻 16
2. 論文標題 Thymic Carcinoma: Unraveling Neuroendocrine Differentiation and Epithelial Cell Identity Loss	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 115 ~ 115
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers16010115	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 Hoki Masahito, Yamada Yosuke, Hiratomo Emi, Hirata Masahiro, Takeuchi Yasuhide, Yoshimatsu Masayoshi, Kikuchi Masahiro, Kishimoto Yo, Marx Alexander, Haga Hironori	4. 巻 15
2. 論文標題 Expression of FOXI1 and POU2F3 varies among different salivary gland neoplasms and is higher in Warthin tumor	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Discover Oncology	6. 最初と最後の頁 36-36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12672-024-00892-7	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 該当する

1. 著者名 Yamada Yosuke, Marx Alexander	4. 巻 8
2. 論文標題 Molecular pathology/genetics of thymic tumors: extended abstract	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Mediastinum	6. 最初と最後の頁 16 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/med-23-55	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Yamada Yosuke, Bohnenberger Hanibal, Kriegsmann Mark, Kriegsmann Katharina, Sinn Peter, Goto Norihiro, Nakanishi Yuki, Seno Hiroshi, Chigusa Yoshitsugu, Fujimoto Masakazu, Minamiguchi Sachiko, Haga Hironori, Simon Ronald, Sauter Guido, Str?bel Philipp, Marx Alexander	4. 巻 127
2. 論文標題 Tuft cell-like carcinomas: novel cancer subsets present in multiple organs sharing a unique gene expression signature	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1876 ~ 1885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-022-01957-6	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Yamada Yosuke, Belharazem-Vitacolonna Djeda, Bohnenberger Hanibal, Weiss Christel, Matsui Naoko, Kriegsmann Mark, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Pulmonary cancers across different histotypes share hybrid tuft cell/ionocyte-like molecular features and potentially druggable vulnerabilities	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 979
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-022-05428-x	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 該当する

1. 著者名 Fujii Hirotake, Yamada Yosuke, Yamamura Kentaro, Ishida Yoshihiro, Tsujimura Marina, Matsumoto Kazuhisa, Tanaka Satona, Date Hiroshi, Nishikawa Tadaaki, Yoshida Yukihiro, Kashima Jumpei, Yatabe Yasushi, Ogawa Seishi, Marx Alexander, Ulbright Thomas M., Haga Hironori	4. 巻 482
2. 論文標題 A case of vasculogenic mesenchymal tumor in the mediastinum: whole-exome sequencing reveals origin from pre-existing germ cell tumor	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 923 ~ 927
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-023-03529-2	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Yamada Yosuke, Sugimoto Akihiko, Hoki Masahito, Yoshizawa Akihiko, Hamaji Masatsugu, Date Hiroshi, Haga Hironori, Marx Alexander	4. 巻 480
2. 論文標題 POU2F3 beyond thymic carcinomas: expression across the spectrum of thymomas hints to medullary differentiation in type A thymoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 843 ~ 851
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-021-03229-9	査読の有無 有
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 該当する

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Yosuke Yamada
2. 発表標題 Whether tuft cells are present in the human breast?: the potential relevance to triple-negative breast cancer
3. 学会等名 Tuft Cells 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yosuke Yamada
2. 発表標題 Molecular Pathology/Genetics of Thymic Tumors
3. 学会等名 13th International Thymic Malignancy Interest Group Annual Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山田 洋介
2. 発表標題 胸腺扁平上皮がん
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田 洋介
2. 発表標題 胸腺腫瘍のUp-to-date
3. 学会等名 第97回日本病理学会近畿支部学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yosuke Yamada
2. 発表標題 Molecular Subsets of Thymic Squamous Cell Carcinoma
3. 学会等名 IASLC 2022 Asia Conference on Lung Cancer (ACLC 2022)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田 洋介
2. 発表標題 胸腺上皮性腫瘍における皮質上皮・髄質上皮マーカーの発現に関する検討
3. 学会等名 第68回日本病理学会秋期特別総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Y. Yamada, H. Bohnenberger, M. Kriegsmann, K. Kriegsmann, S. Scholch, P. Strobel, A. Marx
2. 発表標題 Pulmonary tuft cell-like cancers across different histotypes share molecular features with potentially druggable vulnerabilities
3. 学会等名 The European Lung Cancer Congress (ELCC 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yosuke Yamada, Hanibal Bohnenberger, Mark Kriegsmann, Katharina Kriegsmann, Sebastian Scholch, Philipp Strobel, Alexander Marx
2. 発表標題 Pulmonary tuft cell-like cancers across different histotypes share molecular features with potentially druggable vulnerabilities
3. 学会等名 European Lung Cancer Congress 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yosuke Yamada
2. 発表標題 Thymic carcinomas with tuft cell-like phenotype
3. 学会等名 33rd European Congress of Pathology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔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			
ドイツ	Heidelberg University	University of Gottingen	University Medical Center Hamburg	他4機関
米国	Cornell University	Indiana University		
オーストリア	Medical University of Vienna			
イタリア	University Hospital of Pisa			