

研究助成 2020 –がん領域–
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	慶應義塾大学医学部呼吸器内科
氏 名	佐藤 崇
研究テーマ	肺がんにおける分化プログラムの不均一性と可塑性の解明

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
 (図表、写真などの貼付を含む)

【研究目的】

これまで申請者らは、がんの発生母地となる臓器の発生・分化に重要な働きを持つ細胞系統特異的な転写因子ががんの分化状態を制御し、その生物学的振る舞いを規定していることを示してきた。肺がんの中でも悪性度の高い肺大細胞神経内分泌がん(LCNEC)は予後不良であるものの頻度が比較的少なく、その分化プログラムの多様性と意義は明らかになっていない。本研究では、アーカイブのホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)検体のエピゲノム解析を用い、組織検体の入手が困難である LCNEC の分化プログラムの多様性を明らかにすることを目的とした。

【研究方法】

ヒトの LCNEC 成分を含む肺がんの FFPE 組織検体を用いてクロマチン免疫沈降シーケンシング(ChIP-seq)による活性型エンハンサーのヒストン修飾(histone 3 lysine 27 acetylation: H3K27ac)解析を行った。また、それら検体の神経内分泌細胞系統因子、神経内分泌マーカーの免疫組織染色、ゲノムプロファイリングを行い、LCNEC の分類との関連を調べた。

【研究成果】

転写制御因子近傍のスーパーエンハンサー領域の H3K27ac シグナルを用いて LCNEC 成分を含む肺がんの FFPE 組織から得られた 24 検体の教師なし階層的クラスタリング解析を行ったところ、4 つのクラスターに分類することができた(図 1)。同様に H3K27ac シグナルを用いて主成分分析を行ったところ、このクラスタリング分類は支持され、特にクラスター 1 は dimension 2 によって分離された。

同検体の包括的ゲノムプロファイリングでは *TP53* や *RB1* といった遺伝子の異常ステータスとこのクラスタリング分類との関連は検出できなかった。一方、免疫組織染色ではクラ

スター1 は ASCL1 と NKX2-1 の高発現によって特徴づけられ、synaptophysin、chromogranin A、CD56 もより高率に染色された。クラスター1 は、より神経内分泌的特徴を有するとりわけ特徴的なクラシカル神経内分泌サブタイプと考えられた。

その他のクラスターに関しては、神経内分泌細胞系統因子として知られる ASCL1、NEUROD1、POU2F3、YAP1 によるエピゲノムサブタイプ、免疫組織染色パターンとの関連は認めなかった。

クラスター分類および主成分分析結果に寄与する候補遺伝子の機能解析を進めている。神経内分泌がんの分化状態への寄与とその生物学的および臨床的意義を探索する予定である。さらに、他の肺がん組織型、分子標的薬耐性化モデルでも同様の解析を予定している。

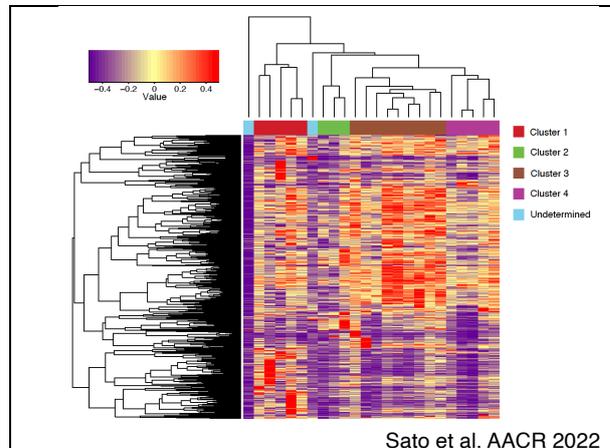


図 1. スーパーエンハンサープロファイリングによる LCNEC 成分を含む肺がんの分類

研究助成 2020 –がん領域–

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	慶應義塾大学医学部呼吸器内科
氏	名	佐藤 崇

1. 論文発表実績

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。
なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- 国内外雑誌を問わない。
- 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	Ranran Kong, Ayushi S. Patel, <u>Takashi Sato</u> , Seungyeul Yoo, Li Bao, Abhilasha Sinha, Feng Jiang, Yang Tian, Maya Fridrikh, Shuhui Liu, Jie Feng, Xijing He, Jiantao Jiang, Yuefeng Ma, Karina Grullon, Dawei Yang, Charles A. Powell, Mary Beth Beasley, Jun Zhu, Eric L. Snyder, Shaomin Li, Hideo Watanabe. Transcriptional Circuitry of NKX2-1 and SOX1 Defines an Unrecognized Lineage Subtype of Small Cell Lung Cancer. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 206(12):1480-1494, 2022. (査読有)
2	<u>佐藤崇</u> (Corresponding), 猶木克彦. 小細胞肺がん・肺神経内分泌がんにおける分子サブタイプの検討. <i>肺癌</i> 62(4), 286-291, 2022. (査読無)
3	Abhilasha Sinha, Yong Zou, Ayushi S Patel, Seungyeul Yoo, Feng Jiang, <u>Takashi Sato</u> , Ranran Kong, Hideo Watanabe, Jun Zhu, Pierre P Massion, Alain C Borczuk, Charles A Powell. Early-Stage Lung Adenocarcinoma MDM2 Genomic Amplification Predicts Clinical Outcome and Response to Targeted Therapy. <i>Cancers</i> 14(3):708, 2022. (査読有)
4	Satoshi Igawa, Tomoya Fukui, Masashi Kasajima, Taihei Ono, Takahiro Ozawa, Mikiko Kakegawa, Seiichiro Kusuvara, <u>Takashi Sato</u> , Yoshiro Nakahara, Mitsufuji Hisashi, Jiichiro Sasaki, Katsuhiko Naoki. First-line osimertinib for poor performance status patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: A prospective observational study. <i>Investigational New Drugs</i> 40: 430-437, 2022. (査読有)
5	Satoshi Igawa, Masanori Yokoba, Akira Takakura, Shinji Hosotani, Yoshiro Nakahara, <u>Takashi Sato</u> , Hisashi Mitsufuji, Jiichiro Sasaki, Katsuhiko Naoki. Real-world evaluation of second line chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring preexisting interstitial lung disease. <i>Investigational New Drugs</i> 40: 182-189, 2022. (査読有)
6	Mizuha Haraguchi Hashiguchi, <u>Takashi Sato</u> (Corresponding), Hiroki Yamamoto, Rinako Watanabe, Junko Kagyo, Hideharu Domoto, Tetsuya Shiomi. Successful Tepotinib Challenge After Capmatinib-Induced Interstitial Lung Disease in a Patient With Lung Adenocarcinoma Harboring MET Exon 14 Skipping Mutation: Case Report. <i>JTO Clinical and Research Reports</i> 3: 100271, 2022. (査読有)

7	Fumimaro Ito, <u>Takashi Sato</u> (corresponding), Katsura Emoto, Nobuki Kaizuka, Kazuma Yagi, Rinako Watanabe, Mizuha Haraguchi Hashiguchi, Hironori Ninomiya, Yuki Ikematsu, Kentaro Tanaka, Hideharu Domoto, Tetsuya Shiomi. Standard therapy resistant small cell lung cancer showing dynamic transition of neuroendocrine fate during the cancer trajectory: A case report. <i>Mol Clin Oncol</i> 15: 261, 2021. (査読有)
8	Ayushi S. Patel, Seungyeul Yoo, Ranran Kong, <u>Takashi Sato</u> , Abhilasha Sinha, Sarah Karam, Li Bao, Maya Fridrikh, Katsura Emoto, German Nudelman, Charles A. Powell, Mary Beth Beasley, Jun Zhu, Hideo Watanabe. Prototypical oncogene family Myc defines unappreciated distinct lineage states of small cell lung cancer. <i>Sci Adv</i> 7(5): eabc2578, 2021. (査読有)
9	Satoshi Igawa, Masashi Kasajima, Taihei Ono, Takahiro Ozawa, Mikiko Kakegawa, Seiichiro Kusuhara, <u>Takashi Sato</u> , Yoshiro Nakahara, Tomoya Fukui, Masanori Yokoba, Masaru Kubota, Hisashi Mitsufuji, Jiichiro Sasaki, Katsuhiko Naoki. A Prospective Observational Study of Osimertinib for Chemo-Naive Elderly Patients with EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Cancer Management and Research</i> 13: 8695-8705, 2021. (査読有)
10	Daisuke Arai, <u>Takashi Sato</u> (Corresponding), Ichiro Nakachi, Daisuke Fujisawa, Mari Takeuchi, Yasunori Sato, Ichiro Kawada, Hiroyuki Yasuda, Shinnosuke Ikemura, Hideki Terai, Shigenari Nukaga, Takashi Inoue, Morio Nakamura, Yoshitaka Oyamada, Takeshi Terashima, Koichi Sayama, Fumitake Saito, Fumio Sakamaki, Katsuhiko Naoki, Koichi Fukunaga, Kenzo Soejima. Longitudinal Assessment of Prognostic Understanding in Advanced Lung Cancer Patients and Its Association with Their Psychological Distress. <i>The Oncologist</i> 25: 1-9, 2021. (査読有)
11	Mizuha Haraguchi Hashiguchi, <u>Takashi Sato</u> (Corresponding), Rinako Watanabe, Junko Kagyo, Tomohiko Matsuzaki, Hideharu Domoto, Terufumi Kato, Yoshiro Nakahara, Tomoyuki Yokose, Yukihiro Hiroshima, Tetsuya Shiomi. A case of lung adenocarcinoma with a novel CD74-ROS1 fusion variant identified by comprehensive genomic profiling that responded to crizotinib and entrectinib. <i>Thoracic Cancer</i> 12: 2504-2507, 2021. (査読有)
12	Kohei Horiuchi, <u>Takashi Sato</u> (Corresponding), Toshiki Kuno, Hisato Takagi, Fred R. Hirsch, Charles A. Powell, Koichi Fukunaga. Platinum-doublet chemotherapy as second-line treatment for relapsed patients with small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Lung Cancer</i> 156: 59-67, 2021. (査読有)
13	<u>Takashi Sato</u> , Daisuke Fujisawa, Daisuke Arai, Ichiro Nakachi, Mari Takeuchi, Shigenari Nukaga, Keigo Kobayashi, Shinnosuke Ikemura, Hideki Terai, Hiroyuki Yasuda, Ichiro Kawada, Yasunori Sato, Ryosuke Satomi, Saeko Takahashi, Mizuha Haraguchi Hashiguchi, Morio Nakamura, Yoshitaka Oyamada, Takeshi Terashima, Koichi Sayama, Fumitake Saito, Fumio Sakamaki, Takashi Inoue, Katsuhiko Naoki, Koichi Fukunaga, Kenzo Soejima. Trends of concerns from diagnosis in patients with advanced lung cancer and their family caregivers: A 2-year longitudinal study. <i>Palliat Med</i> 35: 943-951, 2021. (査読有)

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2022年4月	The 113th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research. <u>Takashi Sato</u> , Junko Hamamoto, Katsura Emoto, Takahiro Fukushima, Kai Sugihara, Masayuki Shirasawa, Yoshiro Nakahara, Satoshi Igawa, Yoshiki Murakumo, Takashi Kohno, Kouya Shiraishi, Hiroyuki Yasuda, Kenzo Soejima, Hideo Watanabe, Katsuhiko Naoki. Epigenomic profiling identifies distinct neuroendocrine subtypes in lung cancer with neuroendocrine differentiation.
2	2022年4月	The 113th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research. Ranran Kong, Ayushi S. Patel, <u>Takashi Sato</u> , Seungyeul Yoo, Abhilasha Sinha, Yang Tian, Feng Jiang, Charles A. Powell, Eric Snyder, Jiantao Jiang, Shaomin Li, Hideo Watanabe. Transcriptional circuitry of NKX2-1 and SOX1 defines a previously unrecognized lineage subtype of small cell lung cancer.
3	2021年9月	The IASLC 2021 World Conference on Lung Cancer. <u>Takashi Sato</u> , Kohei Horiuchi, Toshiki Kuno, Hisato Takagi, Fred R. Hirsch, Charles A. Powell, Koichi Fukunaga. Platinum-doublets as second-line treatment for relapsed small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.
4	2021年7月	日本電気泳動学会 第72回総会. 佐藤 崇. 肺がんのバイオマーカーとがん細胞の分化系統
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		