

研究助成 2023 – がん領域 –

研究成果報告書（最終） < 概要 >

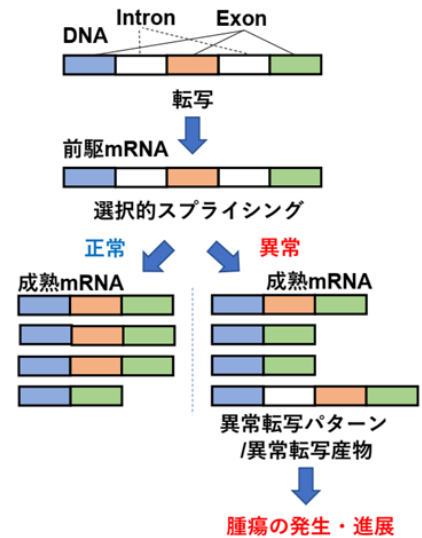
現 所 属	慶應義塾大学医学部呼吸器内科
氏 名	額賀 重成
研究テーマ	大規模肺癌コホートの網羅的スプライシング解析に基づく新規治療標的の同定

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。
(図表、写真等の貼付を含む)

研究目的

RNA の選択的スプライシングは単一の遺伝子から様々な転写産物を生成し、遺伝子の機能に多様性をもたらす機構である。悪性腫瘍ではこの機構に異常を認め、異常なスプライシング産物が腫瘍の発生や進展に関与することが報告されつつあるが(右図)、固形癌における異常スプライシングの全体像や、がん形質獲得に関わる詳細な機構は不明である。

本研究では、特に肺腺癌に認められるスプライシング異常に着目し、腫瘍において異常スプライシングが誘導される因子を同定するとともに、治療標的となり得る脆弱性を探索することを目的とする。これにより創薬標的としての proof of concept を取得し、これまで治療法の存在しなかった異常に基づく治療法の提案を目指す。



研究手法

国立がん研究センター研究所で収集された 751 例の肺腺癌検体の RNA-seq データを用いて遺伝子網羅的な選択的スプライシング解析を行った。得られた多次元の情報を t-distributed stochastic neighbor embedding (t-SNE) により次元削減し、肺腺癌の持つスプライシングパターンを二次元マッピングした。これに遺伝子変異や発現情報を組み合わせることにより、スプライシング情報に基づく肺腺癌の heterogeneity を可視化した。同定された新規サブグループについて TCGA 肺腺癌コホート (n=519) のデータで検証を行い、遺伝子ノックアウト肺癌細胞株やオルガノイド 3 次元培養モデルを用いて、スプライシング異常の詳細な検討と、治療標的性の検討を行った。

研究成果

肺腺癌の大規模コホートからスプライシング情報の定量化と t-SNE を用いたスプライシングパターンの可視化を行ったところ、スプライシングに関わる *RBM10*、*U2AF1* 遺伝子の変異例や上皮間葉転換 (EMT)、消化器系・神経内分泌分化を伴ったサンプルが独立したクラスターを形成することを明らかにした。更に、これまで腫瘍やスプライシングとの関連が報告されていない *CMTR2* の失活変異群が独立したクラスターを形成し、特徴的なスプライシングパターンを示すことを明らかにした。*CMTR2* 変異は肺腺癌の約 3-5% で観察され、喫煙症例に多く認められた。他癌種においても *CMTR2* 変異例を認め、同様のスプライシング変化が認められた。*CMTR2* 変異群では野生型腫瘍や *RBM10*、*U2AF1* 変異群と比較して、正常組織と異なるスプライシングイベント数が多く検出されたことから、ネオアンチゲンの増加が示唆された。CRISPR-Cas9 で導入された *CMTR2* 変異肺癌細胞株では特徴的なスプライシング変化が誘導され、スルホンアミド系 RNA スプライシング調節剤および免疫チェックポイント阻害剤に対して感受性を示した。後ろ向き患者データにより、免疫チェックポイント阻害剤に対する腫瘍の感受性増加が確認された。これらの知見は、ヒトがんにおいてこれまで認識されていなかった RNA スプライシング制御異常によって特徴づけられる肺腺癌の新規分子サブタイプを定義し、肺癌における新たな治療標的を提供する。

研究助成 2023 – がん領域 –

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	慶應義塾大学医学部呼吸器内科
氏 名	額賀 重成
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 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こと。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めないこと。 	
1	<p><u>Nukaga S</u>, Shiraishi K, Hamabe K, Mochizuki A, Hamaguchi Y, Ogawa E, Le NT, Shimada Y, Ono H, Nishinakamura H, Kobayashi Y, Hamamoto J, Ui A, Araki M, Sagae Y, Ohgino K, Sugihara K, Endo S, Miyakoshi J, Shiraishi Y, Yasuda H, Okuno Y, Yoshida T, Goto Y, Ohe Y, Watanabe SI, Yatabe Y, Nishikawa H, Hamamoto R, Kohno T, Nakaoku T. Mutation of CMTR2 in Lung Adenocarcinoma Alters RNA Alternative Splicing and Reveals Therapeutic Vulnerabilities. <i>Nat Commun.</i> 2025 Nov 6;16(1):9754. (査読あり)</p>
2	<p>Fukushima T, Nakamura K, Terai H, Ohgino K, Kawano R, Ishikawa M, Emoto K, Takaoka H, Saito A, Ito F, <u>Nukaga S</u>, Ikemura D, Kawada I, Masuda K, Yasuda H, Okita H, Asakura K, Soejima K, Kosaki K, Nishihara H, Fukunaga K. Clinical Sequence Revealed the Prevalence and Biological Significance of Somatic Pathogenic Variants in Thoracic Cancer: Implications for Germline Status. <i>Clin Lung Cancer.</i> 2025 Jul;26(5):407-419.e20. (査読あり)</p>
3	<p>Utsumi R, Hideki T, Arai T, Iwabuchi Y, Akiyama M, <u>Nukaga S</u>, Ohgino K, Kabata H, Chubachi S, Yasuda H, Fukunaga K. A case of PMR-like irAE developing after treatment with ipilimumab and nivolumab for lung cancer. <i>Respirology Case Reports.</i> 2025 Jun 25;13(6):e70242. (査読あり)</p>
4	<p>Fukunaga N, Hideki T, Nomura R, Kurebayashi Y, Nakamura K, Kawano R, Shigeta K, Okabayashi K, Kinoshita K, Ogata A, Shigematsu L, Ito F, Takaoka H, Fukushima T, <u>Nukaga S</u>, Ohgino K, Yasuda H, Nishihara H, Kitagawa Y, Fukunaga K. Acquisition of FGFR1 and NSD3 Amplifications During the Transformation of EGFR Mutated Lung Adenocarcinoma into Squamous Cell Carcinoma: A Case Report. <i>JTO Clinical and Research Reports.</i> 2025 Jun 13;6(9):100862. (査読あり)</p>
5	
6	

様式 4-3②

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、演題を記入すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2024年10月	第65回日本肺癌学会学術集会 浜辺 健多、額賀 重成、堀江 和史、高田 奈央、緒方 暁彦、木下 雄仁、伊藤 史麿、茂松 梨咲、高岡 初誉、扇野 圭子、寺井 秀樹、安田 浩之、福永 興彦。当院における肺癌に対する包括的がんゲノムプロファイリング検査の現状。
2	2024年10月	第65回日本肺癌学会学術集会 堀江 和史、扇野 圭子、額賀 重成、寺井 秀樹、安田 浩之、福永 興彦。当院における PD-L1 低発現/陰性ドライバー遺伝子変異陰性非小細胞肺癌の 1 次治療選択と有効性の検討。
3	2024年10月	第65回日本肺癌学会学術集会 加勢田 馨、朝倉 啓介、矢野 海斗、大久保 祐、政井 恭兵、菱田 智之、額賀 重成、扇野 圭子、寺井 秀樹、安田 浩之、中村 康平、福永 興彦、西原 広史。病理病期 II-III 期原発性肺癌切除例における院内がん遺伝子パネル検査 Rapid-Neo の意義。
4	2024年10月	第65回日本肺癌学会学術集会 木下 雄仁、高田 奈央、浜辺 健多、堀江 和史、緒方 暁彦、伊藤 史麿、茂松 梨咲、高岡 初誉、大村 征司、額賀 重成、扇野 圭子、池村辰之介、寺井 秀樹、浜本 純子、安田 浩之、朝倉 啓介、福永 興彦。さまざまな検体採取方法により構築された患者由来肺腫瘍オルガノイドライブラリー。
5	2024年10月	第65回日本肺癌学会学術集会 緒方 暁彦、齋藤 彩夏、浜本 純子、寺井 秀樹、北嶋 俊輔、江本 桂、紅林 泰、木下 雄仁、茂松 梨咲、伊藤 史麿、高岡 初誉、額賀 重成、扇野 圭子、安田 浩之、菱田 智之、朝倉 啓介、福永 興彦。肺癌組織マイクロアレイを活用した STING 発現に関与する因子の検討。
6	2024年10月	第65回日本肺癌学会学術集会 高田 奈央、中川原賢亮、扇野 圭子、寺井 秀樹、額賀 重成、安田 浩之、福永 興彦。細径・極細径気管支鏡で採取した非小細胞肺癌の検体における遺伝子パネル検査成功率の検討。
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		