

Stress-triggered YAP1/SOX2 activation transcriptionally reprograms head and neck squamous cell carcinoma for the acquisition of stemness

大森, 裕文

<https://hdl.handle.net/2324/2556294>

出版情報：九州大学, 2019, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



氏 名：大森 裕文

論文名：Stress-triggered YAP1/SOX2 activation transcriptionally reprograms head and neck squamous cell carcinoma for the acquisition of stemness

(ストレスにより引き起こされる YAP1/SOX2 の活性化は頭頸部癌において転写的リプログラミングを誘導し癌幹細胞性を獲得する)

区 分：甲

論文内容の要旨

頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）は放射線化学療法が治療の主体となるが、5年生存率は50%程度と低く、この数十年治療成績の向上は果たせていない。癌幹細胞は特に放射線化学療法への治療抵抗性という点において、臨床的重要性が広く認識されている。しかしながら、HNSCCにおいて機能的な癌幹細胞を検出するための信頼できる解析方法はいまだ確立されていない。我々は、転写共役因子である YAP1 と扁平上皮のマスター転写因子である SOX2 が協調して転写レベルでゲノムワイドにリプログラミングを行い、その結果、扁平上皮癌の幹細胞性を強力に誘導している可能性があるかと仮定した。

まずは HNSCC の浸潤先端に着目して臨床標本の解析を行い、確かに癌幹細胞マーカーの一つである CD44 valiant 9（CD44v9）と SOX2、YAP1 それぞれの相関を認めた。また、YAP1 および SOX2 同士でも有意な相関を認め、さらには CD44v9・SOX2・YAP1 全て高発現の症例群は、有意に全生存期間、無再発生存期間、深部深達度が低発現群と比べて悪化していた。

次に、HNSCC のセルラインである HSC4（SOX2 high expression / YAP1 high expression）に対して、siRNA（siSOX2 / siYAP1）での発現低下遺伝子群、および sphere stress 下の発現亢進遺伝子群を Microarray により抽出し、解析を行い HNSCC における癌幹細胞誘導性遺伝子セット（module）を同定した。この module は HNSCC の大規模 public data（TCGA）解析でも有意に予後不良と相関し、SCC における普遍的な癌幹細胞誘導性 module（癌幹細胞マーカー）となりうることが示唆された。次に、この module からこれまでに SCC と癌幹細胞性に関連した報告が無い KLF7 遺伝子に着目し、その機能解析を行った。KLF7 もまた TCGA 解析で単独でも予後不良因子であり、in vitro におけるそのノックダウンは sphere 形成能の低下や CD44 陽性細胞の減少をもたらし、癌幹細胞の増殖に必須であった。

最後に、SOX2 と YAP1 の相関を in vitro で解析した。これまでの報告からは、SOX2 と YAP1 は互いに mRNA レベル、蛋白レベルでともに発現を高め合うことが他癌腫で報告されているが、HNSCC のセルラインである HSC4 を用いた解析ではそ

のような事象は認めなかった。このことから我々は、少なくとも HNSCC においては、sphere stress によりまずは転写共役因子である YAP1 が細胞質から核内へ移行し（ストレスによる YAP1 局在の変化）、それから転写因子である SOX2 と協調して、KLF7 を始めとした癌幹細胞誘導性 module の発現を増強することにより、癌幹細胞性を強力に高めていると考えた。実際に sphere stress で YAP1 は核内移行が促進され、KLF7 にはモチーフ解析で SOX2 結合配列があることを同定した。

ストレス誘発性の YAP1 および SOX2 の活性化は、HNSCC を転写レベルで迅速に癌幹細胞へとリプログラミングする。SOX2・YAP1・CD44v9 の 3 重免疫染色は、機能的な癌幹細胞を有する高リスク患者の選択に有用であり、そして YAP1 は、癌幹細胞標的療法の分子標的として有用である可能性がある。