



DNAメチル化異常特性とHPV感染による中咽頭癌の層別化と発癌機構の解明

腫瘍学およびその関連分野

研究者所属・職名 :
健康疾患オミクスセンター・特任講師

ふりがな なかがわ たくや

氏名 : 中川 拓也

主な採択課題 :

- [基盤研究\(B\)「ウイルスがんの治療抵抗性獲得分子機構の解明と新規染色体外DNA標的治療の開発」\(2025-2027\)](#)
- [上原科学財団「ウイルス関連癌の染色体外DNAを介した新規治療戦略」\(2025-2026\)](#)
- [小林がん学術振興会「染色体外DNAを標的とした難治性ウイルス関連癌の新規治療戦略の構築」\(2025-2026\)](#)

分野 : エピゲノム、ウイルスがん

キーワード : エピゲノム、DNAメチル化、HPV、頭頸部癌、中咽頭癌

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？(研究の背景・目的)

頭頸部癌の一つである中咽頭癌では、近年ヒトパピローマウイルス(HPV)の感染を原因とする症例が急速に増加している。HPV関連中咽頭癌は比較的治療感受性の良いがんではあるものの、治療抵抗性を示す一群が一定数存在し、従来の臨床病理学的指標で層別化することは困難であった。そこで本研究ではエピゲノム修飾のうち、特にDNAメチル化に着目し、中咽頭癌をより正確に分類・層別化することで、新規治療戦略を構築することを目的として研究を遂行した。

●研究するにあたっての苦労や工夫(研究の手法)

研究立ち上げにあたり、まず臨床検体の収集体制を一から構築する必要があった。中咽頭癌では手術適応例が限られるため、手術検体のみでは症例数の確保が困難と判断し、生検検体からの積極的な収集体制を整備した。倫理申請や診療科横断的な協力体制を構築し、生検検体でも解析可能となるよう抽出法の最適化も行なった。これらの工夫により、最終的には公共データベースを上回る規模の症例コホートを構築することができた。



図1 HPV関連中咽頭癌のイメージ図



DNAメチル化異常特性とHPV感染による中咽頭癌の層別化と発癌機構の解明

腫瘍学およびその関連分野

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

まず、少数例ながら中咽頭癌臨床検体を用いた網羅的DNAメチル化解析を初めて実施し、HPV感染と異常高メチル化の強い相関を明らかにすると共に、RXRGのDNAメチル化がHPVと独立した予後予測因子となりうることを報告した [Nakagawa et al., *Cancer Lett.* 2017]。その後、170例の中咽頭癌に対して大規模なDNAメチル化解析とクラスター解析を実施した結果、中咽頭癌は4つのエピジェノタイプに分類され、HPV陽性・陰性の両者に異なる二つのサブタイプが存在することが判明した [Nakagawa et al., *Int J Cancer.* 2020]。特にHPV(+)高メチル化群は予後良好と相関し、これまでに困難であった分子機構に基づく予後層別化が可能となった。また、同検体に対して施行した遺伝子変異解析では同様のサブタイプを分類することができず、予後を規定する分子機構として、エピゲノム異常の重要性が実証された。

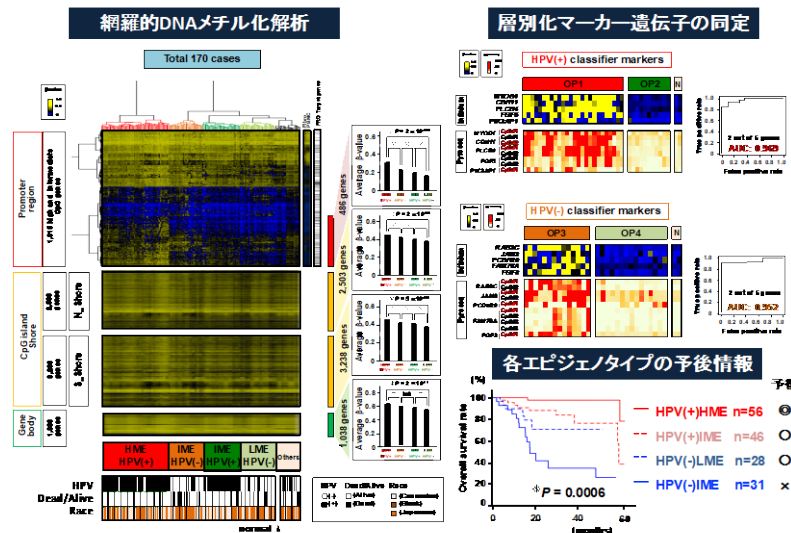


図2 中咽頭癌の網羅的DNAメチル化解析による予後層別化

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

本研究により、HPV関連中咽頭癌の中等度リスク群をエピゲノム情報から同定し、治療のde-escalation (縮小治療)を可能とする科学的根拠を示した。これにより、治療抵抗性の向上と副作用低減の両立を目指した治療層別化が進み、現在は臨床試験へと展開している。さらに、エピゲノム異常を標的とした治療開発のため、現在染色体外DNAに着目した研究も進めている [Nakagawa et al., *Nat Commun.* 2025]。これらの成果を統合することで、今後の中咽頭癌に対する個別化医療の実現に大きく貢献することが期待される。

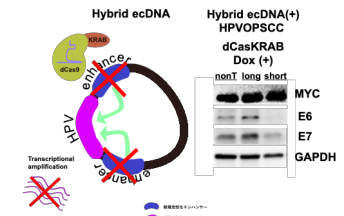


図3 染色体外DNAを標的とした個別化医療の開発