

奨励賞受賞者の横顔紹介

受賞年度【領域】：2025 年度【臨床】

受賞者氏名（所属先）：中川 拓也（千葉大学健康疾患オミクスセンター）

受賞課題：エピゲノム異常が駆動する HPV 関連中咽頭癌の分子機構の解明



【研究内容紹介】

近年、ヒトパピローマウイルス（HPV）感染を原因とする中咽頭癌（HPV 関連中咽頭癌）が世界的に増加しています。欧米では若年男性を中心に発症が急増しており、日本でも同様の傾向が見られます。HPV ワクチンの普及が十分とは言えない現状では、発症後の治療抵抗性や再発の分子機構の解明が重要な課題となっています。私はこの HPV 関連中咽頭癌を対象に、エピゲノム異常とウイルス感染様式の両面から、発癌メカニズムの本態解明に取り組んでいます。

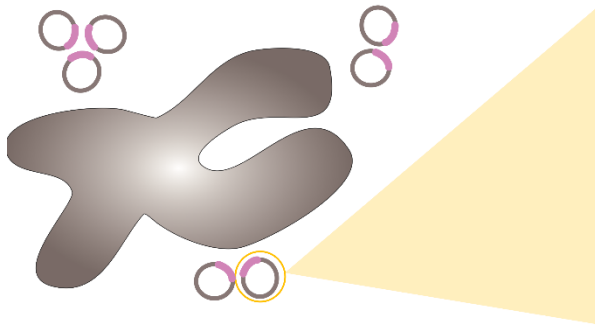
これまでの研究では、臨床検体を用いた網羅的 DNA メチル化解析により、HPV 関連中咽頭癌を予後・治療反応性に応じて分類できる層別化モデルを確立しました（Nakagawa et al., *Int J Cancer*, 2020）。この成果は、同じ HPV 陽性であっても治療抵抗性や再発リスクの異なる腫瘍を、分子レベルで識別できることを示しました。

さらに、ウイルス感染の新たな形態として、HPV ゲノムがヒトゲノムの断片とともに染色体外で環状構造を形成する「human-viral hybrid ecDNA」を発見し、このウイルスを含む hybrid ecDNA に対し網羅的エピゲノム解析を統合することで、世界で初めてウイルスゲノムが新たなエンハンサーを創出するという革新的な発癌モデルを提示しました（Nakagawa et al., *Nat Commun*, 2025）。この hybrid ecDNA 上では、ウイルスゲノムの両脇のヒトゲノム断片にエンハンサーが新たに形成され、hybrid ecDNA を介して強力な転写活性化領域を構築することを明らかにし、従来の「ウイルス統合（integration）」モデルを根底から更新しました。

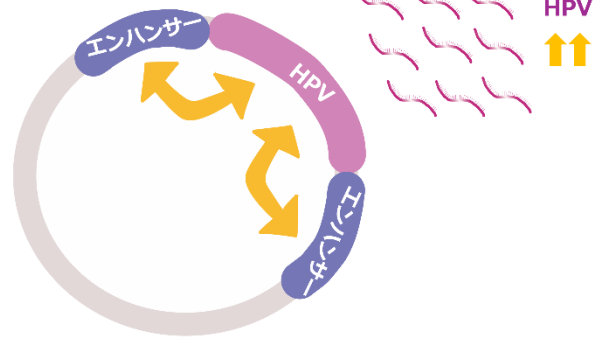
さらに、この活性化エンハンサーを標的とした治療戦略を、患者由来腫瘍（PDX）を用いた前臨床モデルで検証し、実際に腫瘍抑制効果を確認し、hybrid ecDNA を直接標的とする新たな治療の可能性を示しました。現在は、単一細胞解析および空間トランスクリプトーム解析を組み合わせ、hybrid ecDNA を有する細胞集団のふるまいと腫瘍の構造的多様性を駆動する新たな原理の解明に迫っています。

本研究は、HPV 関連中咽頭癌にとどまらず、ecDNA を介したがん進化と多様性の理解という新たなパラダイムを提案するものです。今後は、ecDNA を軸にがんの進化と治療抵抗性を再定義する、次世代型がん医療モデルの創出を目指しています。

染色体外に存在するHybrid ecDNA



Hybrid ecDNA



染色体外に存在するHybrid ecDNAを介してHPVの転写が促進する