

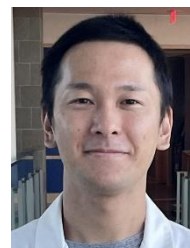
奨励賞受賞者の横顔紹介

受賞年度【領域】：2026 年度【臨床】

受賞者氏名（所属先）：佐藤晋彰

（カリフォルニア大学サンディエゴ校

ムアーズがんセンター）



受賞課題：転写リプログラミングが駆動する希少がんの分子基盤解明と治療

標的同定：側頭骨扁平上皮癌の包括的解析

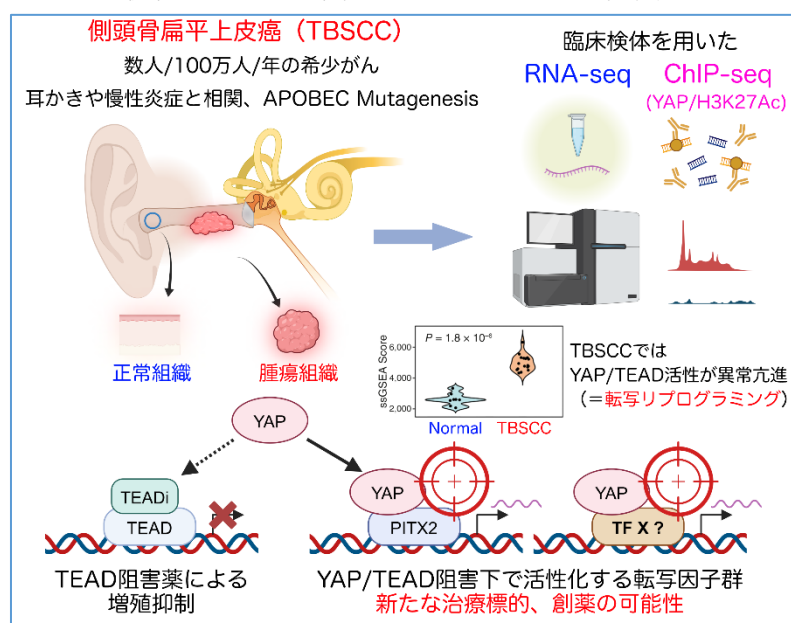
【研究内容紹介】

側頭骨扁平上皮癌（TBSCC）は外耳や中耳に発生する「耳のがん」です。極めて珍しく、年間罹患率は 100 万人に数人程度とされています。その希少性のために標準的な治療ガイドラインが確立されていない上、分子基盤についての報告は全くありませんでした。

まず、九州大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科において TBSCC の組織を収集し、全エクソンシーケンス(WES)によってゲノム異常を明らかにしました (Sato et al. *Cancer Sci.* 2020)。TP53 といったがん抑制遺伝子の不活化変異とともに、慢性炎症と深い関連がある APOBEC 変異シグネチャ

が高頻度に認められました。興味深いことに TBSCC の発生は耳かきによる機械的刺激や外耳道炎と関連することが臨床的に知られており、WES の結果はこれを裏付けるものと言えます。

これを受けて、「慢性炎症と組織再生転写プログラムの異常亢進（転写リプログラミング）が TBSCC の本態である」と仮説を立てました。特に注目した分子が Yes-associated



Protein (YAP)という転写調節因子です。YAP は共役転写因子 TEAD とともに組織再生や細胞増殖に関わる遺伝子の転写を促進します。臨床検体を用いて YAP に対するクロマチン免疫沈降シーケンスと RNA シーケンスを行い、原発巣から樹立した細胞株 (Komune et al. *Sci Rep.* 2023 他) を用いた機能解析を行いました。その結果、TBSCC では YAP による転写プログラムが高度に亢進しており、患者の予後不良と関連していました。また、YAP/TEAD が EGFR やそのリガンドの転写を強力に促進していることや、YAP と TEAD の結合を阻害する TEAD 阻害薬が癌細胞の増殖を抑制した一方で、転写因子 PITX2 が YAP に結合し新たな転写リプログラミングを誘導するという、TBSCC の柔軟性と強靭さが明らかとなりました。YAP と PITX2 は TBSCC で共発現しており、PITX2 を阻害すると TEAD 阻害薬に対する感受性が増加したことから、YAP/TEAD

と YAP/PITX2 を共阻害する治療戦略の可能性が示唆されました (Sato et al. *Cancer Res Commun.* 2026)。

我々の一連の研究成果は、希少がんである TBSCC の分子生物学的特徴の理解と治療戦略構築に貢献するものです。この成果を基盤に、YAP/PITX2 による転写制御機構の解明、YAP と PITX2 の分子間相互作用を標的とした日本発の創薬へ発展させたいと考えています。