

令和元年6月14日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11711

研究課題名(和文) 高解像度アレイCGH法によるエナメル上皮腫のゲノム診断及び分子標的薬の開発

研究課題名(英文) Genomic diagnosis of ameloblastoma by high-resolution array comparative genomic hybridization and development of molecular target drug

研究代表者

風岡 宜暁 (KAZAOKA, YOSHIKI)

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号：30233696

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、エナメル上皮腫患者から得た腫瘍部・非腫瘍部検体を用いて高密度アレイCGH法とcDNAマイクロアレイ法を用いた網羅的解析を行った。その結果、腫瘍検体のみに認められる微小な増幅領域と欠損領域の同定に成功した。次に、樹立したエナメル上皮腫細胞株における遺伝子発現様式を解析したところ、ある種のToll様受容体(TLR)の高発現が認められた。TLRの遺伝子発現をノックダウンしたところ、炎症関連遺伝子やがん関連遺伝子の発現が減少し、さらに、Caspase-3の活性が増加した。一方、TLRリガンドによる刺激は、増殖を促進させる効果は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

エナメル上皮腫は、侵襲性の高い歯源性上皮性腫瘍であり、その発生頻度は歯源性腫瘍全体のおよそ半数を占める。エナメル上皮腫におけるゲノム異常の解析は進んだが、増殖・生存・悪性化に関する分子機序には不明な点が多い。本研究では、エナメル上皮腫細胞の分子生物学的特徴を明らかにすることを目的として解析を行った。TLRは自然免疫に関する受容体分子であるが、近年の報告ではがん発現増加が認められており、がん細胞の性状に与える影響が示唆されている。本研究において、エナメル上皮腫ではTLRの高発現が認められ、TLRを介したシグナルがエナメル上皮腫細胞の生存に関与する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we performed comprehensive analysis using high-density array CGH and cDNA microarray technique with the tumor and their counterpart normal oral tissues from patients with ameloblastoma. As a result, aCGH analysis showed the minimal tumor-specific copy number gains and losses in all the patients. Next, analysis of gene expression in the established ameloblastoma cell line revealed high expression of certain Toll-like receptors (TLR). Knockdown of TLR gene expression decreased expression of inflammation-related genes and cancer-related genes, and further increased the activity of Caspase-3. On the other hand, stimulation with TLR ligands did not have an effect of promoting proliferation.

研究分野：実験腫瘍学

キーワード：ameloblastoma TLR reactive oxygen species

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

エナメル上皮腫は、侵襲性の高い歯源性上皮性腫瘍であり、その発生頻度は歯源性腫瘍全体のおよそ半数を占める。エナメル上皮腫におけるゲノム異常の解析は進んだが、増殖・生存・悪性化に関する分子機序には不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究では、最新のオリゴアレイ CGH(comparative genomic hybridization)による高解像度ゲノム解析技術を用いて、エナメル上皮腫の新たな微細なゲノム異常領域(増幅と欠損)を体系的に探索し、エナメル上皮腫細胞の分子生物学的特徴を明らかにすることを目的とした。

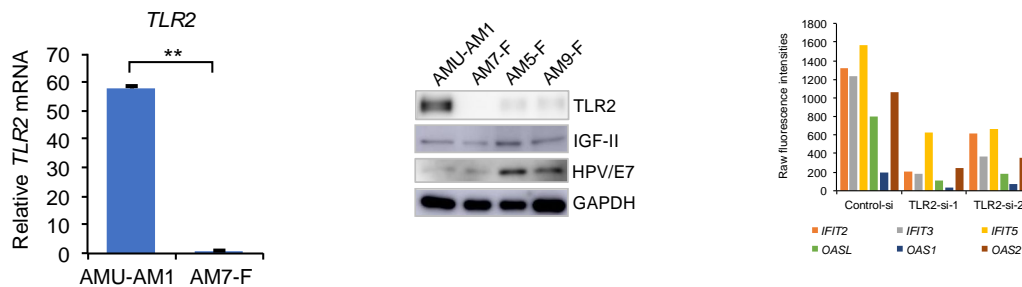
3. 研究の方法

8人のエナメル上皮腫患者から得た腫瘍部・非腫瘍部から得た検体を用いて高密度アレイ CGH法と cDNA マイクロアレイ法を用いた網羅的解析を行った。また、患者から得た検体から細胞株の樹立を試みた。さらに RNAi 法により TLR2 の機能解析を行った。

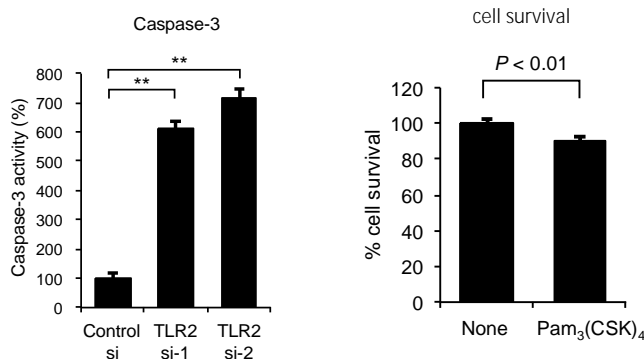
4. 研究成果

(1)アレイ CGH の結果、腫瘍検体のみに認められる微小な増幅領域と欠損領域の同定に成功した。また、cDNA マイクロアレイ解析の結果、非腫瘍部に比べて腫瘍部において発現量が 10 倍以上高い遺伝子 204 個と 10 倍以上低い遺伝子 342 個を同定した。

(2)次に、樹立したエナメル上皮腫細胞株 AMU-AM1 における遺伝子発現様式を解析したところ、ある種の Toll 様受容体 (TLR) の高発現が認められた。TLR は自然免疫に関する受容体分子であるが、近年の報告ではがんで発現増加が認められており、がん細胞の性状に与える影響が示唆されている。そこで、TLR の遺伝子発現をノックダウンしたところ、炎症関連遺伝子やがん関連遺伝子の発現が減少した。



(3)さらに、Caspase-3 の活性が増加した。その一方で、TLR リガンド (Pam₃CSK₄) による刺激は、AMU-AM1 細胞の増殖を促進させる効果は認められなかった。



エナメル上皮腫では TLR の高発現が認められ、TLR を介したシグナルがエナメル上皮腫細胞の生存に関与する可能性が示唆された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年 :

国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年 :

国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名 : 太田 明伸

ローマ字氏名 : Ota Akinobu

所属研究機関名 : 愛知医科大学

部局名 : 医学部

職名 : 講師

研究者番号 (8 桁) : 30438048

研究分担者氏名 : 大野 隆之

ローマ字氏名 : Ono Takayuki

所属研究機関名 : 愛知医科大学

部局名 : 医学部

職名 : 講師

研究者番号 (8 桁) : 20434623

研究分担者氏名：シバスンダラン カルナン

ローマ字氏名：Sivasundaram Karnan

所属研究機関名：愛知医科大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号(8桁): 30557096

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。