

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2006 ～ 2009

課題番号：18390535

研究課題名（和文） ヒト口腔粘膜病変における遺伝子メチル化異常の関与

研究課題名（英文） Effects of DNA hypermethylation on the oral mucosal diseases

研究代表者

柴田 敏之 (SHIBATA TOSHIYUKI)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50226172

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系歯学

キーワード：oral cancer, methylation,
hypermethylation, carcinogenesis

1. 研究計画の概要

本研究では、研究期間を最長の4年とし、期間内に1000例規模のサンプリングを行い口腔がんが高率に検出している p16^{INK4A}、MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化異常を検索し、

- (1)ヒト口腔がんおよび周囲健常部におけるメチル化異常の頻度
- (2)ヒト白板症・扁平苔癬におけるメチル化異常の頻度
- (3)ヒト口腔粘膜の加齢・生活習慣によるメチル化異常の頻度

を明らかとする。また、この結果を生活基本情報・臨床所見と照らし合わせて評価・検討し、

- (1)ヒト口腔がん発生に於けるメチル化異常の関連・意義
- (2)ヒト口腔発がんリスク・予後予測の指標としてのメチル化異常の意義
- (3)ヒト口腔粘膜病変（口腔がん以外）におけるメチル化異常の意義
- (4)生活習慣・加齢がヒト口腔粘膜のメチル化異常に及ぼす影響

を解明する。

2. 研究の進捗状況

臨床サンプルでの検討：

口腔がん症例における病理診断用標本の一部を用いてメチル化異常の頻度を検証し、p16、MGMT 遺伝子のメチル化異常が、肉眼的及び病理組織学的に健常な部位か

らも遺伝子のメチル化異常が約 50%の高頻度で検出され、epigenetic なレベルでは広範囲な病変の拡大 (field cancerization) があり得ることが示唆された。また、癌細胞の浸潤能を制御すると考えられる RECK gene のメチル化異常(hypermethylation) と生存率・局所制御率等の予後と比較検証した所、この RECK gene メチル化異常(hypermethylation)が、独立した予後因子となり得ることが示された。さらに p16、MGMT gene で観察されたのと同じく肉眼的及び病理組織学的に健常な部位からも RECK gene のメチル化異常が高率に検出され口腔癌の発症および悪性化進展（悪性形質の獲得）に関与している可能性が示唆された。また、臨床サンプルの集積を継続し多くの検体を集め、最終的・包括的解析が可能な状況となって来ている。

◆脱メチル化剤としての EGCG の効果

既報成績で、緑茶成分であるEGCGが口腔がん発生抑制効果し、がん化学予防に有益であることがin vivo動物実験で示されているが、そのみならず、口腔癌細胞のMMP産生を制御（抑制）しているRECK遺伝子のhypermethylationに対し、通常の脱メチル化剤(DAK)と同様の脱メチル化効果とがん細胞の浸潤能抑制効果を見出した。

3. 現在までの達成度

ほぼ計画通りではあるが、目標とするサンプル数 1000 には届いておらず、今後新規のサンプル採取と共に、経時的かつ病変部以外のサンプル収集を促進する必要があると考

えている。

4. 今後の研究の推進方策

基本的には、現在までの努力を継続することで研究は推進（達成）されると考えている。但し、より多くの成果を得るためには、更なる規模的拡大が必要と考えている。何れにしても、これまでの研究の成果として、解析手技・手法については確立した、安定したものとなっているので集めたサンプルの解析を次年度（最終年度）内に終了することが肝要と考えている。

5. 代表的な研究成果

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 3 件）

Kato K, Long NK, Makita H, Toida M, Yamashita T, Hatakeyama D, Hara A, Mori H, Shibata T. :Effects of green tea polyphenol on methylation status of RECK gene and cancer cell invasion in oral squamous cell carcinoma cells. Br J Cancer; 99: 647-654, 2008.

Long NK, Kato K, Yamashita T, Makita H, Toida M, Hatakeyama D, Hara A, Mori H, Shibata T.: Hypermethylation of the RECK gene predicts poor prognosis in oral squamous cell carcinomas. Oral Oncol.; 44: 1052-1058, 2008.

Takehima M, Saitoh M, Kusano K, Nagayasu H, Kurashige Y, Malsantha M, Arakawa T, Takuma T, Chiba I, Kaku T, Shibata T, Abiko Y. : High frequency of hypermethylation of p14, p15 and p16 in oral pre-cancerous lesions associated with betel-quid chewing in Sri Lanka. J Oral Pathol Med; 37: 475-479, 2008.

〔学会発表〕（計 0 件）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

特記すべき事項なし