

平成22年3月25日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2010

課題番号：19591937

研究課題名（和文） 子宮頸癌発癌過程とエピジェネティクスの変化：癌化予測および治療への応用

研究課題名（英文） Role of epigenetic alterations in cervical carcinogenesis : Prediction of carcinogenesis and application for cancer treatment

研究代表者

岩坂 剛 (IWASAKA TSUYOSHI)

佐賀大学・医学部・教授

研究者番号：60117067

研究分野：医師薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・婦人科腫瘍学

キーワード：エピジェネティクス、子宮頸癌、DNA メチル化、ヒストン修飾、HPV 陰性子宮頸癌、RAR  $\beta$ 2

## 1. 研究計画の概要

これまで、子宮頸癌発癌には、HPV 感染および HLA class II の違いが重要な役割を果たしていることが報告されてきた。

本研究では、エピジェネティックな変化という観点から、子宮頸部病変の進展のリスクを予測すること、さらにはこのエピジェネティックな変化を消失させることにより治療への応用を模索することを目的としている。

## 2. 研究の進捗状況

これまでに、以下の結果が得られた。

(1) 子宮頸癌で癌抑制遺伝子であるレチノイン酸レセプター  $\beta$  2 (RAR  $\beta$  2) の発現低下が見られるが、これらのほとんどは DNA のメチル化により、RAR  $\beta$  2 のプロモーター領域の発現低下が認められた。一方、メチル化が見られないにもかかわらず RAR  $\beta$  2 の発現低下が見られる一群が観察されたが、これらの頸癌では、プロモーター領域のヒストンの修飾が観察された。

(2) こうした頸癌の RAR  $\beta$  2 発現を再活性化するために、DNA の脱メチル化剤は有効であった。しかし、RAR  $\beta$  2 発現の再活性化に、ヒストンの脱アセチル化阻害剤は無効であった。

## 3. 現在までの達成度

②おおむね、順調に進展している。

In vitro では、子宮頸癌細胞における癌抑制遺伝子である RAR  $\beta$  2 の発現低下が、脱メチル化剤の投与により発現を再活性化することができることを証明した。脱アセチル化阻害剤は無効であることも証明した。

## 4. 今後の研究の推進方策

子宮頸癌において、DNA の脱メチル化剤投与に

より RAR  $\beta$  2 発現の再活性化が可能なが証明されたので、これが In vitro において、そのまま抗腫瘍作用に結びつくかどうか、さらには In vivo においても同様の抗腫瘍効果が得られるかどうかを検証しなければならない。

## 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 7 件)

1) Joh K, Yatsuki H, Higashimoto K, Mukai T, Soejima H: Antisense transcription occurs at the promoter of a mouse imprinted gene, Commd1, on the repressed paternal allele. Journal of Biochemistry 146:771-774, 2009.

2) Misago N, Joh K, Yatsuki H, Soejima H, Narisawa Y: A BHD Germline Mutation Identified in an Asian Family with Birt-Hogg-Dubé Syndrome. Acta Dermato-Venereologica 88: 423-425, 2008.

3) Yakabe S, Soejima H, Yatsuki H, Tominaga H, Zhao W, Higashimoto K, Joh K, Kudo S, Miyzaki K, Mukai T: MeCP2 knockdown reveals DNA methylation-independent gene repression of target genes in living cells

4) Zhang Z, Joh K, Yatsuki H, Zhao W, Soejima H, Higashimoto K, Noguchi M, Yokoyama M, Iwasaka T, Mukai T: Retinoic acid receptor  $\beta$  2 is epigenetically silenced either by DNA methylation or repressive histone modifications at the promoter in cervical cancer cells. CANCER Letters 247: 318-327, 2007.

5) Sasaki K, Soejima H, Higashimoto K, Yatsuki H, Ohashi H, Yakabe S, Joh K, Niikawa N, Mukai T: Japanese and North American/European patients with Beckwith-Wiedemann syndrome have different frequencies of some epigenetic and genetic alterations. Eur. J. Hum. Genet., 15:1205-1210, 2007.

6) Yamada Y, Shirakawa T, Taylor D.T, Okamura K, Soejima H, Uchiyama M, Iwasaka T: A comprehensive analysis of allelic methylation status of CpG islands on human chromosome 11q: Comparison with chromosome 21q. DNA Sequence 17::300-306, 2006.

7) Zhang Z, Joh K, Yatsuki H, Wang Y, Arai Y, Soejima H, Higashimoto K, Iwasaka T: Comparative analyses of genomic imprinting and CpG island-methylation in mouse Murr1 and human MURR1 loci revealed a putative imprinting control region in mice. GENE 366: 77-86, 2006

[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]