

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 10 日現在

機関番号：30110
 研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2009～2012
 課題番号：21406030
 研究課題名（和文） 口腔がん多発地域における発がん予知と予防のためのバイオマーカー開発および研究
 研究課題名（英文）
 Prevention and prediction of oral carcinogenesis for betel quid chewers
 研究代表者
 千葉 逸朗（ITSUO CHIBA）
 北海道医療大学・歯学部・教授
 研究者番号：50250460

研究成果の概要（和文）：口腔がん多発地域であるスリランカにおいて、患者教育を行うとともに、抗酸化剤を含むチューインガムを用いて介入研究を行うことにより、病変の縮小をみた。

研究成果の概要（英文）：Intervention study using anti-oxidant has performed in betel quid chewers who have oral precancer and the lesion size was significantly decreased.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
21 年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
22 年度	3,100,000	930,000	4,030,000
23 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
24 年度	2,400,000	1,600,000	4,000,000
年度			
総計	12,000,000	4,480,000	16,480,000

研究分野：医歯薬学 B

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：口腔がん、予防、介入研究、スリ・ランカ、バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

(1) 口腔がんは、前がん病変も含め南アジア、東南アジアで高頻度に発症している。疫学的調査より、その原因が嚙みタバコに起因していることが明らかになっている。中でもスリ・ランカでは嚙みタバコの習慣は特に貧困層の間で盛んに行われている。

(2) 口腔がんでは DNA の高メチル化をはじめとするエピジェネティックな変化もしばしば観察される。遺伝子のプロモーター領域がメチル化されていない状態では遺伝子の転写活性が上昇する。逆に高メチル化状態となると転写活性が抑制される。従って、下流に腫瘍抑制遺伝子が存在する場合にはその遺

伝子の転写はプロモーター領域のメチル化の状態に左右される。様々ながんでこのような高メチル化状態が同定されており、腫瘍抑制遺伝子の転写の抑制が発がんやがんの進展と関連すると考えられている。

2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、この口腔がんの発症を抑制するために、前がん病変（白板症、粘膜下繊維症）の段階でがん予防剤を用いて化学予防を行なうことである。この目的のために、すでにスリ・ランカの紅茶園の住民約 4,000 人のコホートが準備できており、資料収集、口腔保健教育、化学予防を行う。

(2)p14, p15, p16 遺伝子は第9染色体の短腕に位置する腫瘍抑制遺伝子であり、口腔がんや他の部位のがんでもヒトの腫瘍では高頻度に変異しており、また遺伝子の高メチル化も報告されている。今回我々は口腔前がん病変のバイオマーカーとしての p14, p15, p16 遺伝子のメチル化の状況について解析する。

3. 研究の方法

現在口腔がんが高頻度に発症しているスリ・ランカにおいて、申請者らが確立したコホートを活用し、抗酸化剤を用いた口腔がんの化学予防を行う。

4. 研究成果

(1)申請者らは 1998 年より病院ベースで curcumin を用いた介入研究を行ってきた。417名の betel quid chewers に対して介入し、10年にわたり経過観察を行った結果、curcumin 群では placebo 群に比較して有意に、しかも早期に病変の縮小、あるいは症状の軽減をみた

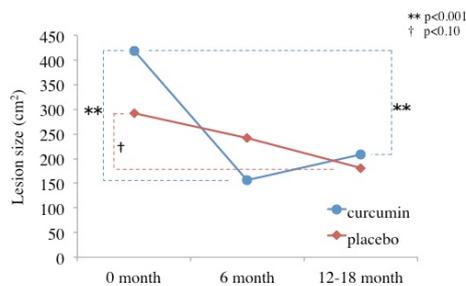


Figure 4. Effects of curcumin on the reduction of the lesion size

(2)mild dysplasia, severe dysplasia、あるいは粘膜下線維症における p14, p15, p16 遺伝子のメチル化について解析した結果を Table 1 に示す。前がん病変では高頻度の高メチル化が認められたが、正常組織では高メチル化は認められなかった。

Table 1. Frequency of hypermethylation of p14, p15, p16 and immunohistochemical positivity of p53 in normal epithelium and precancerous lesions

	Hypermethylation (%)			Mutation (%)
	p14	p15	p16	p53
Normal epithelium	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Mild dysplasia	34(77)	22(50)	8(18)	14(32)
Severe dysplasia	13(65)	13(65)	11(55)	8(40)
Submucous fibrosis	8(80)	6(60)	7(70)	5(50)

No significant correlation was found between p53 positivity and hypermethylation in any lesions using Fisher's exact test.

p53 タンパク質の染色性の有無と p14, p15, p16 遺伝子の高メチル化との関連性について検討したが、p53 タンパク質の染色性が陽性の場合には高メチル化と組織の異形性との間に相関は認められなかった。また、p53 の染色性が陰性の場合でも高頻度の高メチル化が認められた (Table 2)。

Table 2. Frequency of hypermethylation of p14, p15, and p16 in p53-negative cases in precancerous lesions

Immunohistochemical staining	Hypermethylation (%)		
	p14	p15	p16
p53 mutation(-)	72.3	57.4	36.2

Even where p53 negativity implied no mutation, a high frequency of hypermethylation was observed.

(3)バイオマーカーの候補の一つである CYP2A6 については現在も検索中である。

5. 主な発表論文等

(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 4 件)

Uehara O, Abiko Y, Saitoh M, Miyakawa H, Nakazawa F. Lipopolysaccharide extracted from Porphyromonas gingivalis induces DNA hypermethylation of runt-related transcription factor 2 in human periodontal fibroblasts. J Microbiol Immunol Infect. 2012 Sep 22. pii: S1684-1182

Sato J., Nishimura M., Yamazaki M., Yoshida K., Kurashige Y., Saitoh M., Abiko Y. Expression profile of drosomycin-like defencin in oral epithelium and oral carcinoma cell lines. Arch. Oral Biol. 2012 Oct 18, S0003-9969 [Epub ahead of print]

Arakawa T, Ohta T, Abiko Y, Okayama M, Mizoguchi I, Takuma T. A polymerase chain reaction-based method for constructing a linear vector with site-specific DNA methylation. Anal Biochem. 2011 Sep 15;416(2):211-7.

Kakudate N, Morita M, Yamazaki S, Fukuhara S, Sugai M, Nagayama M, Kawanami M, Chiba I. Association between self-efficacy and loss to follow-up in long-term periodontal treatment. J Clin Periodontol. 2010 Mar;37(3):276-82

[学会発表] (計 1 件)

I Chiba, M Muthumala, C Sugiura, M Onodera, T Shibata, H Matsuoka, N Kakudate, Shunichi Fukuhara, T Takiguchi, M Takeshima, Y Abiko, H Kobayashi.

Curcumin is an effective chemopreventive substance for betel quid chewer' s oral precancer in Sri Lanka. *AACR October 16-19, 2012, Anaheim, CA*

6. 研究組織

(1) 研究代表者

千葉逸朗 (CHIBA ITSUO)

北海道医療大学・歯学部・教授

研究者番号：50250460

(2) 研究分担者

安彦善裕 (YOSHIHIRO ABIKO)

海道医療大学・医科学センター・教授

研究者番号：90260819

(3) 連携研究者

()

研究者番号：