

機関番号：32622

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21792032

研究課題名 (和文) 口腔扁平上皮癌のエピジェネティックな変化を指標とした新規治療標的の検索

研究課題名 (英文) Epigenomic profiling of oral cancer

研究代表者

豊島 貴彦 (TOYOSHIMA TAKAHIKO)

昭和大学・歯学部・兼任講師

研究者番号：90338533

研究成果の概要 (和文)：本研究では、①口腔扁平上皮癌細胞株を使用した DNA メチル化の網羅的な解析、②臨床材料における DNA 異常メチル化の解析、③口腔癌、他領域扁平上皮癌細胞株を使用した、同定された異常メチル化候補遺伝子の機能解析を行うことにより、エピジェネティックな変化を指標とした新規口腔扁平上皮癌の治療標的を検索する事を目的とする。

研究成果の概要 (英文)：Oral cancer arises through accumulation of multiple genetic and epigenetic changes, although genes silenced by epigenetic alterations are not fully understood. Here, we performed genome-wide methylation profiles and identify novel therapeutic targets.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：口腔扁平上皮癌、エピジェネティック、メチル化、網羅的解析

## 1. 研究開始当初の背景

口腔癌はその発症機序として、癌抑制遺伝子の機能不全、癌遺伝子の発現増強にみられるジェネティックな変化と、DNA のメチル化、ヒストンのアセチル化等のエピジェネティックな異常が蓄積して発症する、多段階発癌であると考えられている。口腔癌においてエピジェネティックな異常について解析した報告は少ないことに着目した。

## 2. 研究の目的

本研究では、①口腔扁平上皮癌細胞株を使

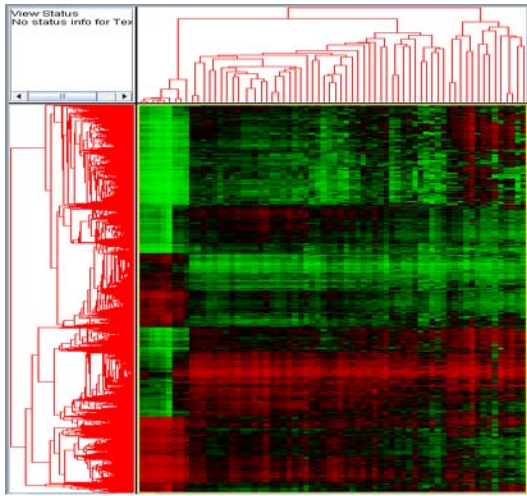
用したDNAメチル化の網羅的な解析、②臨床材料におけるDNA異常メチル化の解析、③口腔癌、他領域扁平上皮癌細胞株を使用した、同定された異常メチル化候補遺伝子の機能解析を行うことにより、エピジェネティックな変化を指標とした新規口腔扁平上皮癌の治療標的を検索する事を目的とする。

## 3. 研究の方法

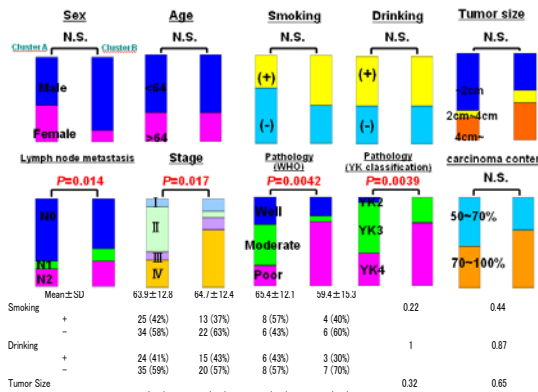
口腔癌扁平上皮癌細胞株、口腔正常粘膜上皮、口腔癌組織について DNA のメチル化を網羅的に解析した。

4. 研究成果

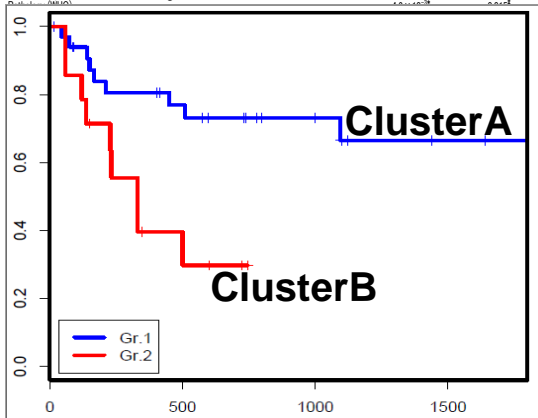
①解析症例を用いた階層的クラスター解析  
 口腔正常粘膜上皮、口腔癌組織について解析された結果を用いて階層的クラスター解析を行ったところ、口腔癌はメチル化様相によって大きく2群に分類された。



②メチル化情報と臨床情報との相関  
 メチル化様相と臨床情報とを相関させた際、正常組織と比較して異常メチル化の生じている群には、頸部リンパ節転移を伴うような症例や、低分化扁平上皮を多く含んでいた。

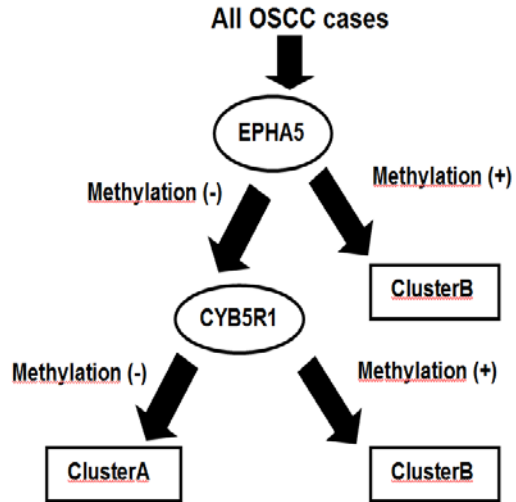


③メチル化様相と予後の相関  
 メチル化様相と予後について Kaplan-Meier survival analysis を用いて解析したところ、異常メチル化の蓄積の多い群は有意な差をもって予後不良であった。



④決定木の作成

口腔癌の予後を分類するメチル化マーカーを同定し、予後判定を行ったところ、下記の決定木によって 85%の正確性をもって予後判定を行う事ができた。



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 5 件)

① A coding RNA segment that enhances the ribosomal recruitment of chicken ccl1 mRNA.

J Cell Biochem. 2010 Dec 15;111(6):1607-18. Mukudai Y, Kubota S, Eguchi T, Sumiyoshi K, Janune D, Kondo S, Shintani S, Takigawa M.

② S-1 mediates the inhibition of lymph node metastasis in oral cancer cells.

Sato H, Hatori M, Ando Y, Kurihara Y, Takayama S, Shirota T, Tachikawa T, Shintani S. Oncol Rep. 2009 Oct;22(4):719-24.

③ Inhibition of TGF-beta1 suppresses motility and invasiveness of oral squamous cell carcinoma cell lines via modulation of integrins and down-regulation of matrix-metalloproteinases.

Takayama S, Hatori M, Kurihara Y, Kinugasa Y, Shirota T, Shintani S.

④ Hypoxia induces resistance to 5-fluorouracil in oral cancer cells via G(1) phase cell cycle arrest.

Yoshida S, Ito D, Nagumo T, Shirota T, Hatori M, Shintani S.

Oral Oncol. 2009 Feb;45(2):109-15.

⑤ Inhibition of cyclooxygenase-2

suppresses the invasiveness of oral squamous cell carcinoma cell lines via down-regulation of matrix metalloproteinase-2 production and activation.

Kurihara Y, Hatori M, Ando Y, Ito D, Toyoshima T, Tanaka M, Shintani S.

〔学会発表〕(計2件)

- ① Epigenomic profiling of oral cancer (9ACOMS2010 in Kuala Lumpur)
- ② Epigenomic profiling of oral cancer (2010年日本癌学会)

〔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:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況(計◇件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

豊島 貴彦

昭和大学・歯学部・兼任講師

研究者番号: 90338533

### (2) 研究分担者

新谷 悟 (教授)

昭和大学・歯学部・教授

研究者番号: 80294429

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: