

令和 5 年 6 月 3 日現在

機関番号：13901

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2022

課題番号：20K23051

研究課題名（和文）口腔癌に対するTUG1の抗腫瘍効果の検討と新規治療法の開発

研究課題名（英文）Analyzing the antitumor effect of TUG1 and development of new treatment methods for oral cancer

研究代表者

市村 典久（Ichimura, Norihisa）

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90770280

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：多くの癌では遺伝子変異などのゲノム異常やエピゲノム異常が蓄積して癌の病態形成に寄与している。特にエピゲノム異常は癌治療を考えるうえで重要な標的となる。Taurine up-regulated 1 (TUG1)は複数の癌種で制御異常を認める長鎖非翻訳RNA (lncRNA)であるが、口腔癌における機能は不明な点が多い。本研究では口腔がん細胞株および公共データベースを利用した詳細な解析を行い、TUG1が口腔癌においてoncogenicとしての機能を有することを見出した。今後本研究をさらに発展させることで、TUG1が口腔癌の新規治療標的となり得る可能性が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

希少癌に分類される口腔癌はドライバー遺伝子変異がなく、有効な治療標的の同定および新規治療法の開発が喫緊の課題となっていた。本研究を通して、TUG1が口腔癌においてoncogenicとしての機能を有することが明らかとなった。今後さらに詳細な解析を進めることで、口腔癌の新規治療標的としての可能性が期待できる。

研究成果の概要（英文）：Genomic abnormalities such as gene mutation and epigenetic alteration accumulates and contributes to the pathogenesis of cancer. In particular, epigenetic abnormalities are important targets for cancer therapy. Taurine up-regulated 1 (TUG1) is a long non-coding RNA (lncRNA) that is dysregulated in multiple cancers, but its function in oral cancer remains unknown. In this study, detailed genetic and epigenetic analysis using oral cancer cells and public database were carried out, we found that TUG1 has an oncogenic effects in oral cancer. By further developing this research in the future, it is expected that TUG1 may be a a novel therapeutic target for oral cancer.

研究分野：口腔がん

キーワード：エピゲノム TUG1

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

近年の診断・治療技術の加速度的な発達にも関わらず、進行口腔癌の生存率は過去 20 年間改善を認めていない。口腔癌は未だ手術に並ぶ治療法が存在せず、術後の機能障害や整容面で患者に肉体的・精神的に多大な負担を与え続けている。罹患率が 1~3%と希少癌に分類される口腔癌は、研究の遅れが明白であり、全世界を通じて有効な治療標的の同定および新規治療法の開発が喫緊の課題となっている。

口腔癌の分子生物学的特徴は、遺伝子変異の総数は多いものの、強力な Driving force を有する遺伝子変異が存在しないことである。つまりゲノム異常とは異なる機序を標的とする必要性があり、この点でエピゲノム異常は格好の治療標的と成り得る。エピゲノム機構は可塑性を有する現象であり、癌で蓄積したエピゲノム異常を正常化することで、口腔癌の新規治療標的としての可能性が期待できる。とりわけ非翻訳 RNA (Long non coding RNA: lncRNA) は標的遺伝子を負に制御するエピゲノム機構として、標的遺伝子群の核内動態を制御することで癌細胞の増殖を促進する。研究代表者はこれまで Taurine up-regulated 1 (TUG1) に着目し研究を進めてきた。TUG1 はタウリン処理した網膜細胞で発現する分子として 2005 年に発見された比較的新しい lncRNA であり、肺癌や大腸癌といった複数の癌種において、Oncogenic に機能する lncRNA として注目されている。

2. 研究の目的

本研究は、細胞株や公共データベース上の情報、臨床検体による詳細な解析を加えることで、口腔癌に対する TUG1 の抗腫瘍効果を明らかにし、新規治療法の開発へと繋げることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 公共データベース (The Cancer Genome Atlas : TCGA) に登録された RNA-Seq のデータを用いて、口腔癌患者の正常組織および癌組織における TUG1 の発現について解析を行った。

(2) 5 種類の口腔癌細胞株 (HSC-4, Sa3, HSQ-89, SAS and Ca9-22) と口腔粘膜細胞株 (HOK) を用い TUG1 の発現をリアルタイム RT-PCR 法にて解析した。

(3) アンチセンス核酸 (antisense oligonucleotides : ASO) にて TUG1 を knock down した口腔癌細胞を用い MTT Assay にて細胞増殖能を、Scratch Wound Healing Assay にて細胞遊走能を評価した。

(4) ASO にて TUG1 を knock down した口腔癌細胞を用いてマイクロアレイを行い、発現の低下した遺伝子を抽出した。

4. 研究成果

(1) 公共データベースを用いた解析にて、口腔癌患者の正常組織 (n=29) と比較して癌組織 (n=306) で TUG1 の発現が有意に上昇していることを見出した (図 1)。また同一患者における正常組織と癌組織の比較においても同様の結果であった (図 2)。

(2) 口腔粘膜細胞株 (HOK) と比較して 5 種類の口腔癌細胞株 (HSC-4, Sa3, HSQ-89, SAS and Ca9-22) では有意に TUG1 の発現が上昇していた (図 3)。

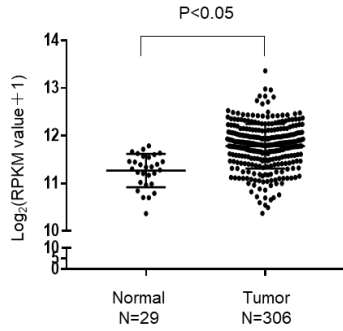


図1 口腔癌患者のTUG1発現

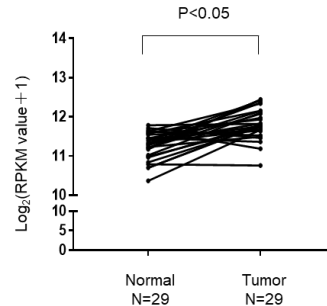


図2 同一患者のTUG1発現

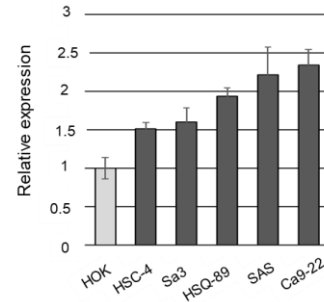


図3 細胞株におけるTUG1発現

(3) ASO にて TUG1 を knock down した口腔癌細胞株は、コントロールと比較して細胞増殖能、細胞遊走能ともに有意に低下した (図 4,5)。

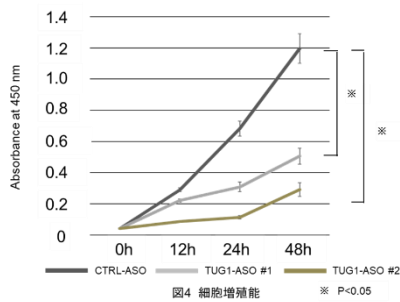


図4 細胞増殖能 ※ P<0.05

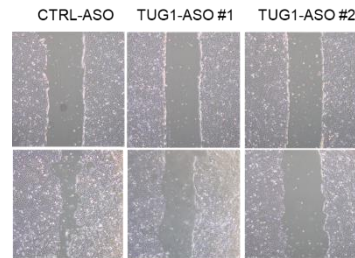


図5 細胞遊走能

(4) TUG1 を knock down した口腔癌株を用いてマイクロアレイ解析を行い、発現の変動した遺伝子を抽出した。特に発現の減少した上位 100 遺伝子のうち、ASO#1, #2 で共通した 22 遺伝子を同定した (図 6)。

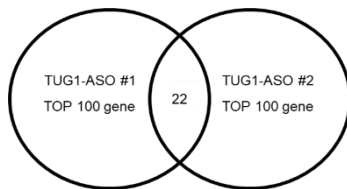


図6 マイクロアレイ解析

本研究結果より口腔癌において TUG1 は oncogene としての機能を有することが示唆された。今後はさらにマイクロアレイで得られた TUG1 の標的候補遺伝子の解析を進め、その間に介在するマイクロ RNA などの同定を試みる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ichimura Norihisa, Yamamoto Noriyuki, Urata Yusuke, Ikutomi Shohei, Hibi Hideharu	4. 巻 31
2. 論文標題 A case of sternal osteomyelitis caused by defective wound healing after surgery of gingival cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 IDCases	6. 最初と最後の頁 e01682 ~ e01682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.idcr.2023.e01682	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi Satoshi, Kaminogo Kento, Tokura Tatsuya, Kimura Hiroyuki, Kishi Shinichi, Yamamoto Noriyuki, Ichimura Norihisa, Toyama Naoto, Koma Yoshiro, Kouyama Naoka, Ozaki Norio, Hibi Hideharu	4. 巻 3-4
2. 論文標題 Psychological impact on patients with oral cancer before undergoing resection and free flap reconstruction surgery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oral Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 100004 ~ 100004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oor.2022.100004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato Kotaro, Fujii Koki, Yamamoto Noriyuki, Ichimura Norihisa, Yamaguchi Satoshi, Yamada Hirohisa, Hibi Hideharu, Toyokuni Shinya	4. 巻 71
2. 論文標題 Association of alcohol intake and female gender with high expression of TMPRSS2 in tongue as potential risk for SARS-CoV-2 infection	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 129 ~ 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbn.21-172	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 市村典久, 藤尾正人, 上嶋伸知, 山口聡, 山本憲幸, 日比英晴	4. 巻 34
2. 論文標題 口腔領域の悪性腫瘍に対してがんゲノムプロファイリング検査をした2例	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本口腔腫瘍学会誌	6. 最初と最後の頁 167 ~ 174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ichimura Norihisa, Fujio Masahito, Toyama Naoto, Yamada Hirohisa, Hibi Hideharu	4. 巻 34
2. 論文標題 A case of temporomandibular joint herniation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 174 ~ 177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2021.08.013	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Hirohisa, Ichimura Norihisa, Yamamoto Noriyuki, Okumura Yuki, Nishikawa Masaya, Yamaguchi Satoshi, Uejima Shinji, Hibi Hideharu	4. 巻 34
2. 論文標題 A case of low-grade mucoepidermoid carcinoma with bone invasion of the mandible arising from the sublingual gland showing a MAML2 Gene Split	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 164 ~ 168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2021.08.011	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Noriyuki, Yamaguchi Satoshi, Nishikawa Masaya, Ichimura Norihisa, Ohara Go, Hibi Hideharu	4. 巻 34
2. 論文標題 Aneurysm of the lingual artery in a patient with fibromuscular dysplasia: A case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 45 ~ 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2021.06.005	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 OHARA Go, ICHIMURA Norihisa, YAMAMOTO Noriyuki, YAMAGUCHI Satoshi, NISHIKAWA Masaya, HIBI Hideharu	4. 巻 67
2. 論文標題 A case of maxillary gingival achromatic malignant melanoma treated with multimodality therapy leading to complete response	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 655 ~ 660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5794/jjoms.67.655	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ichimura Norihisa, Yamamoto Noriyuki, Toyama Naoto, Hibi Hideharu	4. 巻 122
2. 論文標題 A case of Maffucci syndrome with a buccal hemangioma harboring a mutation in IDH1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oral Oncology	6. 最初と最後の頁 105553 ~ 105553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oraloncology.2021.105553	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi Satoshi, Yamamoto Noriyuki, Nishikawa Masaya, Ichimura Norihisa, Sakai Kiyoshi, Koma Yoshiro, Hibi Hideharu	4. 巻 33
2. 論文標題 Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome with bilateral ossifying fibromas in the mandible: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 430 ~ 433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2021.01.005	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 山口聡, 上之郷健人, 山本憲幸, 市村典久, 小間義朗, 日比英晴
2. 発表標題 術後口腔癌患者の身体的・精神的QOLと社会復帰に関する検討
3. 学会等名 第41回日本口腔腫瘍学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 新阜宏平, 市村典久, 生富翔平, 日比英晴
2. 発表標題 口腔癌に対するTUG1の抗腫瘍効果の検討
3. 学会等名 第41回日本口腔腫瘍学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 市村典久, 新阜宏平, 生富翔平, 日比英晴
2. 発表標題 口腔癌を標的とした長鎖非翻訳 RNA "TUG1" の抗腫瘍効果の検討
3. 学会等名 第67回日本口腔外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口聡, 上之郷健人, 山本憲幸, 市村典久, 小間義朗, 甲山尚香, 日比英晴
2. 発表標題 口腔癌患者に対するソーシャル・サポートと社会復帰に関する検討
3. 学会等名 第67回日本口腔外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口聡, 上之郷健人, 山本憲幸, 市村典久, 小間義朗, 甲山尚香, 日比英晴
2. 発表標題 再建をともなう手術を受ける口腔悪性腫瘍患者の心理状態に関する検討
3. 学会等名 第47回日本口腔外科学会中部支部学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 生富翔平, 市村典久, 新阜宏平, 見田幸大, 日比英晴
2. 発表標題 当科における気管切開術実施患者の臨床的検討
3. 学会等名 第47回日本口腔外科学会中部支部学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口聡, 上之郷健人, 山本憲幸, 市村典久, 小間義朗, 甲山尚香, 日比英晴
2. 発表標題 再建をともなう手術を受けた口腔悪性腫瘍患者の社会復帰に関する検討
3. 学会等名 第76回日本口腔科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤康太郎, 山本憲幸, 市村典久, 山口聡, 山田博久, 日比英晴
2. 発表標題 COVID-19に伴う味覚障害の機序解明
3. 学会等名 第76回日本口腔科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口 聡, 上之郷健人, 山本憲幸, 市村典久, 小間義朗, 甲山尚香, 日比英晴
2. 発表標題 再建をともなう手術を受けた口腔癌患者の社会復帰に関する検討
3. 学会等名 第40回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 市村典久, 山本憲幸, 外山直人, 日比英晴
2. 発表標題 マフツヒ症候群患者に生じたIDH1遺伝子変異を伴う頬粘膜血管腫の1例
3. 学会等名 第66回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 市村典久, 藤尾正人, 外山直人, 山田博久, 日比英晴
2. 発表標題 顎関節ヘルニアの1例
3. 学会等名 第75回日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------