

平成 21 年 6 月 1 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19590536

研究課題名 (和文) 転写因子アイディ 2 の発現に基づく肝臓に対する新規化学療法の開発

研究課題名 (英文) Development of new chemotherapies against liver cancer on the basis of levels of transcription factor ID2.

研究代表者

飯塚徳男 (IIZUKA NORIO)

山口大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：80332807

研究成果の概要：

肝臓 (HCC) 細胞における ID2 の発現量がヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤 (ソディウムブチレート及びトリコスタチン A) の感受性と関連することを見出し、国内 (第 31 回日本分子生物学会年会) および国際学会 (The 19th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver) で発表し、現在、論文を投稿準備中である。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

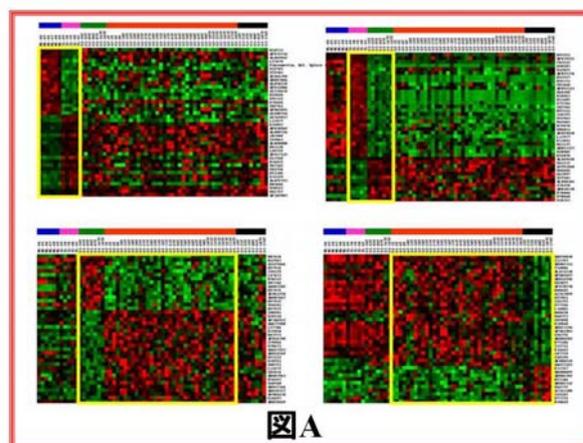
研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学

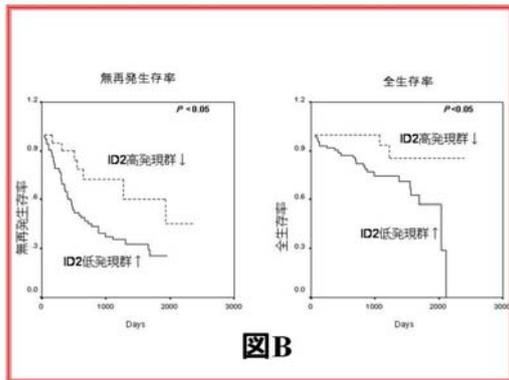
キーワード：ID2、肝臓、転移、抗がん剤、門脈浸潤

1. 研究開始当初の背景

我々は DNA マイクロアレイデータを基に肝臓の進展に関わる転写因子 ID2 を同定した (Iizuka et al, FEBS let 2005; 図 A)。さらに、門脈浸潤のない高分化型 HCC では ID2 が高発現し予後が良く、一方、進行癌である門脈浸潤型 HCC では ID2 が低発現で予後不良であり (図 B)、この 2 つのサブpopulation それぞれに効果的な薬剤を同定することは、より効果的且つ個別化治



療に一步近い HCC 治療を可能にするだろうという構想に至った。



2. 研究の目的

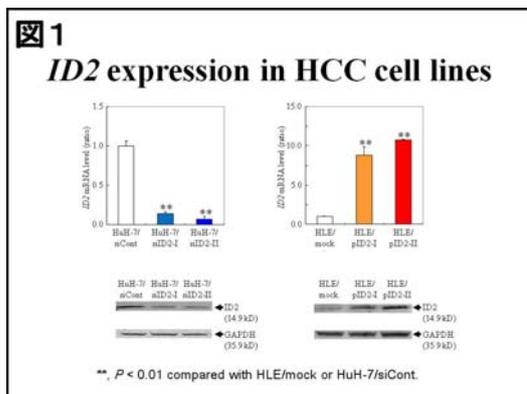
ID2 の発現と関連する抗がん剤をスクリーニングし同定する。

3. 研究の方法

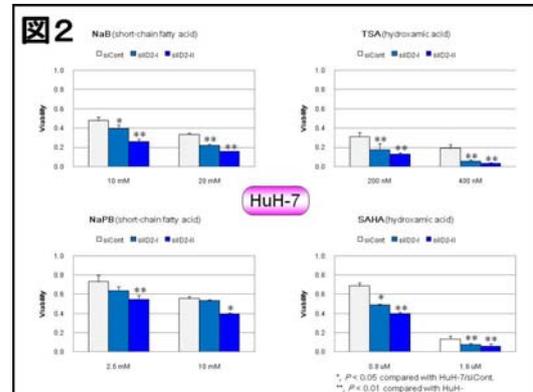
肝癌細胞株を用いて、siRNA を駆使したノックダウン手技等を用いて ID2 発現の亢進・抑制モデルを作成する。これらの細胞株・亜株を用いて薬剤感受性のスクリーニングを行い、効果的な薬剤を同定する。

4. 研究成果

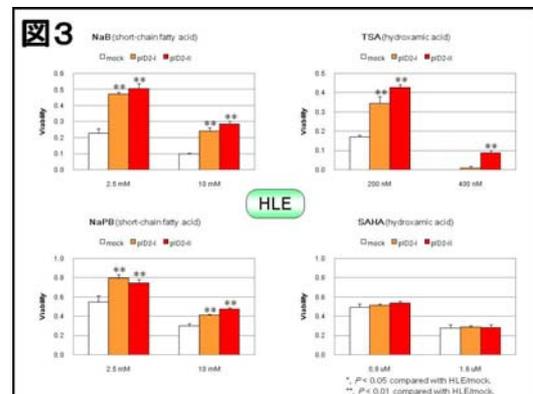
ID2 の発現を制御した肝癌細胞株を樹立した(図1)。HuH-7はノックダウンによる発現抑制系として、HLEは過剰発現による発現亢進系として以下の実験に用いた。



スクリーニングを行った数十種類の抗がん剤の中で、HDAC インヒビター (NAB, TSA, NAPB, SAHA) に対し、ID2 発現低下株は有意に感受性が増加した(図2)。



スクリーニングを行った数十種類の抗がん剤の中で、HDAC インヒビター (NAB, TSA, NAPB, SAHA) に対し、ID2 発現亢進株は有意に抵抗性が増加した(図3)。



以上のように、抗がん効果の期待される HDAC インヒビターと ID2 発現が関連することを初めて見出し、現在、論文投稿準備をしている。

また、これらの研究過程で得た知見を Int J Cancer 2009 および他の雑誌にて発表した。

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 8 件)
2007年インパクトファクター合計 23.826

- ①Moribe T, Iizuka N, et al.
Methylation of multiple genes as molecular markers for diagnosis of a small, well-differentiated hepatocellular carcinoma
Int J Cancer 2009; 125(2):388-397.
- ②Kimura N, Moribe T, Iizuka N, et al.
Rapid and quantitative detection of CpG-methylation status using TaqMan PCR combined with methyl-binding-domain polypeptide.
Clin Biochem. 2009 Mar 28.
[Epub ahead of print]
- ③Moribe T, Iizuka N, et al.
Identification of novel aberrant methylation of BASP1 and SRD5A2 for early diagnosis of hepatocellular carcinoma by genome-wide search
Int J Oncol. 2008; 33(5):949-58.
- ④Hamaguchi T, Iizuka N, et al. Glycolysis module activated by hypoxia-inducible factor 1alpha is related to the aggressive phenotype of hepatocellular carcinoma.
Int J Oncol. 2008 Oct;33(4):725-31.
- ⑤Iida M, Iizuka N, et al.
Relation between serum levels of cell-free DNA and inflammation status in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma.
Oncol Rep. 2008 Oct;20(4):761-5.

⑥Iizuka N, Hamamoto Y, Tsunedomi R, Oka M.
Translational microarray systems for outcome prediction of hepatocellular carcinoma.
Cancer Sci. 2008 Apr;99(4):659-65. Review.

⑦Somura H, Iizuka N, et al.
A three-gene predictor for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy.
Oncol Rep. 2008 Feb;19(2):489-95.

⑧Tsunedomi R, Iizuka N, et al.
Decreased ID2 Promotes Metastatic Potentials of Hepatocellular Carcinoma by Altering Secretion of Vascular Endothelial Growth Factor.
Clin Cancer Res 2008; 11: 1023-1031

[学会発表] (計 3 件)

- ①原田 紗和子、飯塚徳男 他
肝細胞癌におけるID2レベルとヒストン脱アセチル化酵素阻害剤感受性。
第111回山口大学医学会学術講演会
宇部、2009年2月21日
- ②Tsunedomi R, Iizuka N, et al.
Influence of the *ID2* on the anti-tumor activity of histone deacetylase inhibitor in hepatocellular carcinoma cells. The 19th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL).
Hong Kong, China, 14-16/Feb/2009
- ③Harada S, Iizuka N et al.
Intracellular ID2 levels and histone deacetylase inhibitors in hepatocellular carcinoma cells
第31回日本分子生物学会年会

名古屋 2008年10月28日

〔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〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

飯塚徳男（IIZUKA NORIO）

山口大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：80332807

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし