

機関番号：17401

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20791535

研究課題名 (和文) 口腔癌患者の血漿中の薬剤耐性因子のプロテオーム解析による同定ならびに臨床への応用

研究課題名 (英文) Identification of new factors concerned with anti-cancer drugs resistant using proteome analysis and clinical application of its factors.

研究代表者

吉武 義泰 (YOSHITAKE YOSHIHIRO)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00423682

研究成果の概要 (和文) : 本研究は、cDNA マイクロアレイ解析法による癌細胞と正常組織における2万種類を超える遺伝子の発現量を比較解析した結果を用いて同定した腫瘍特異抗原分子の中から、癌特異的に高頻度で高発現している抗原を厳選し、薬剤耐性の遺伝子を探し出すことを目的としている。選択できたあかつきには、抗癌剤を使用する前にそれらの蛋白質の発現を確認することでより効果の得られると予測できる抗癌剤を選択することができるようになり (抗癌剤選択の際の基準とすることができる)、より効果的なオーダーメイド治療が可能となる。さらに、癌の早期発見・診断ならびに免疫療法に利用できる抗原分子を選びだすことも目的としている。これらの抗原分子を同定することによって、腫瘍マーカーとして癌の進展状況や治療効果の判定に利用するとともに、これらの腫瘍抗原を認識して攻撃できる細胞傷害性 T 細胞 (CTL) およびヘルパー T (Th) 細胞の存在を確認できることとなる。すなわち、抗腫瘍免疫療法への応用を目指すことも可能となる。現在、われわれが同定した薬剤耐性遺伝子や腫瘍抗原分子の中には、癌遺伝子様の性質をもつものが複数存在しており、これらの抗原遺伝子を発現している癌細胞 (cancer stem cell) の存在も調べている最中である。現在、口腔癌に発現している癌特異抗原分子を数種類同定し、確認を行っている状況である。

研究成果の概要 (英文) : In present, we identified novel factors concerned with anti-cancer drug resistance using cDNA microarray analysis. We identified some anti-cancer drug resistant factors, but we can't still report in a paper. In a few days we will write up experimental data in a paper.

In the future, we hope to make target therapy regents to reject oral cancers. We are considering that custom-made vaccine using anti-cancer drugs considering her genetic background is possible.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
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：歯学・外科系歯学

キーワード：(1) 癌 (2) 歯学 (3) プロテオーム (4) 蛋白質 (5) 遺伝子

1. 研究開始当初の背景

口腔癌患者に対する抗癌剤治療の薬剤選択の基準がないため、オーダーメイドで効果のある抗癌剤を選択できるようにすることが、口腔癌患者様にとって必要であると考えた。

2. 研究の目的

上記のように、患者様一人一人で効果のある抗癌剤は異なっていると考えられている。耐性に関する分子を同定することで、よりよい抗癌剤治療を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

cDNA マイクロアレイ解析法による癌細胞と正常組織における2万種類を超える遺伝子

の発現量を比較解析した結果を用いて同定した腫瘍特異抗原分子の中から、癌特異的に高頻度で高発現している抗原を厳選し、薬剤耐性の遺伝子を探し出すこととした。
現在、実際の患者組織における候補分子の発現状態を確認しているところである。具体的な方法としては、ヒト口腔扁平上皮がん（舌がん・歯肉がん・口底がん・頬粘膜がん・口蓋がん）、ヒト前がん病変（紅板症・白板症・扁平苔癬）、ヒト唾液腺悪性腫瘍（腺様嚢胞癌・悪性筋上皮腫・悪性多形性腺腫・唾液腺導管癌）などより採取した口腔組織をパラフィン切片とし、そこから腫瘍部分を直径2mm

大にくり抜き、約 100 個のサンプルを集め、tissue array を作製する。それを薄切することで、一枚のスライドガラスに 100 サンプルが配列していることになり、同時に同じ条件で免疫組織化学的染色を行うことができる。それを薬剤耐性分子としての候補分子の抗体を用いて染色することで、それらの分子の発現を確認することができる。それによって、実際の患者における発現が確認できることとなる。

組織サンプルとして使用した患者の術後経過や術前化学放射線併用療法の治療効果などは記録として残っているため、それらの情報と、候補分子との相関関係を明らかにすることは記録として残っているため、それらの情報と、候補分子との相関関係を明らかにすることができる。その結果、より臨床に即した、患者にマッチした薬剤耐性因子の同定を行うことができる、と考えている。

4. 研究成果

現在、東大医科研との共同臨床研究をすすめており、実際の患者組織における候補分子の発現状態を免疫組織化学的染色により確認しているところである。今後、候補を絞っていき、最終的に患者の術後経過と照らし合わ

せて、耐性分子の同定を行う予定である。

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 3 件)

①Tomoko Nomura, Ryuji Murakami, Ryo Toya, Keiko Teshima, Aya Nakahara, Toshinori Hirai, Akimitsu Hiraki, Hideki Nakayama, Yoshihiro Yoshitake, Kazutoshi Ota, Takehisa Obayashi, Yasuyuki Yamashita, Natsuo Oya, Masanori Shinohara
Phase II Study of Preoperative Concurrent Chemoradiation Therapy with S-1 in Patients with T4 Oral Squamous Cell Carcinoma.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. **76.** 2010.

1347-1352 査読有

②Yoshitake Y, Nakayama H, Takamune Y, Yasunaga M, Hiraki A, Shinohara M.
Haemophilic pseudotumour of the mandible in a 5-year-old patient.

Int J Oral Maxillofac Surg **40.** 2010.

120-123 査読有

③吉武義泰、中山秀樹、福間大喜、尾木秀直、
平木昭光、篠原正徳

PTCH1 遺伝子のミスセンス変異が認められた
母斑基底細胞癌症候群の1例

日本口腔外科学会誌 56 2010 730-734

査読有

〔学会発表〕(計4件)

①=シンポジウム=

吉武 義泰

URLC10 と TTK ペプチドを用いた癌ワク

チン療法 ~臨床試験について~

日本口腔腫瘍学会 2011.1.27. 熊本

崇城大学市民ホール

②中元 雅史 吉武 義泰 中山 秀樹 安永

真子 田中 拓也 永田 将士 福間 大喜

平木 昭光 濱田 哲暢 吉田 浩二 角田

卓也 齊藤 秀行 西村 泰治 中村 祐輔

篠原 正

Phase I/II clinical trial of cancer

vaccine

therapy using A3243 and C7457 peptides for

locally advanced, metaatatic, or

unresectable oral cancer 日本癌治療学会

2010.10.29. 京都 京都国際会議場

③吉武 義泰 中山 秀樹 中元 雅史 安永

真子 田中 拓也 永田 将士 福間 大喜

川原 健太 中川 純泰 大田 宜彦 高宗

康隆 尾木 秀直 太田 和俊 平木 昭光

篠原 正徳

Phase I/II clinical trial of peptide

vaccine

therapy for locally advanced, metaatatic,

or unresectable oral cancer 日本口腔外

科学会 2010.10.17. 千葉 幕張メッセ

④吉武 義泰 中山 秀樹 中元 雅史 安永

真子 福間 大喜 田中 拓也 永田 将士

平木 昭光 濱田 哲暢 齊藤 秀行 吉田

浩二 角田 卓也 中村 祐輔 西村 泰治

篠原 正徳

Phase I/II clinical trial of cancer

vaccine

therapy using A3243 and C7457 peptides for

locally advanced, metaatatic, or

unresectable oral cancer

日本口腔外科学会 2010.7.23 熊本 崇城

大学市民ホール

6. 研究組織

(1)研究代表者

吉武 義泰 (YOSHITAKE YOSHIHIRO)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00423682