

令和 6 年 5 月 17 日現在

機関番号：13701

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18665

研究課題名（和文）口腔癌におけるARID1A遺伝子変異の意義および機能解析

研究課題名（英文）The functional analysis of ARID1A in oral cancer

研究代表者

武内 勝章（Bunai, Katusuaki）

岐阜大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：30601091

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：ARID1Aは、SWI/SNFクロマチンリモデリング複合体のサブユニットの一つである。多くの悪性腫瘍で遺伝子の変異が認められ、腫瘍促進的の働くと考えられているが、口腔癌においてどのような分子と協調して働くのかは不明のままである。本研究では口腔癌手術材料を用いてARID1AとCXCL1の発現と臨床病理学的諸因子との関係を解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、クロマチン再構成因子複合体つまり、クロマチンの構造を変化させることにより転写活性を制御する機能が発がん・悪性形質の獲得に関わると提唱されてきている。サブユニットの一つであるARID1Aは近年、卵巣明細胞癌の約50%で見いだされることがわかり、それ以降、胃癌の約30%、大腸癌や乳癌など多くの腫瘍で変異や発現の低下が報告されている。しかしながら、扁平上皮癌、特に口腔癌においてはこれらの報告は極端に少ない。今後さらに発展すると思われるARID1Aの分野において、口腔癌における候補遺伝子を解析することは口腔癌の病態解明に非常に有益なものとなると考える。

研究成果の概要（英文）：ARID1A is one of the subunit of SWI/SNF chromatin remodeling complex. Genetic mutations have been found in many malignant tumors and thought to be act as tumor promoter. In this study, we analyzed the relationship between the expression of ARID1A and CXCL1 and clinicopathological factors using oral cancer surgical materials.

研究分野：口腔外科学

キーワード：口腔癌 クロマチンリモデリング複合体 ARID1A CXCL1

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

#### 1. 研究開始当初の背景

昨今の化学療法や放射線療法の進歩にもかかわらず、進行した口腔扁平上皮癌の予後は依然として不良である。これまでに申請者らの講座では、DNA のメチル化の異常がヒト口腔扁平上皮癌の発癌過程において重要な働きを果たすことを報告してきた(Kato et al. J Cancer Res Clin Oncol. 2006)。しかし現在においても、口腔癌の発癌、進展を制御する分子の発見には至っておらず、新たな分子経路を解明することは今後も重要な要素であると考えられる。近年、がん研究において microRNA や DNA のメチル化といったエピジェネティクス制御に加えて、クロマチン再構成因子複合体つまり、クロマチンの構造を変化させることにより転写活性を制御する機能が発がん・悪性形質の獲得に関わると提唱されてきている。

本研究対象であるクロマチンリモデリング(再構成)は大きくわけて2つの機構が存在する。1つはリン酸化、アセチル化といったヒストン翻訳後修飾。2つにATP 依存的にクロマチン構造を変化させる機構であり、AT-rich interactive domain-containing protein 1A (以下 ARID1A) は後者に属する。近年、ARID1A の変異が卵巣明細胞癌の50%で見いだされることがわかり(Wiegand et al. N Eng J Med. 2010, Jones et al. Science. 2010)それ以降、肝細胞腺腫の15%、大腸癌や乳癌で10~30%など多くの腫瘍で変異や発現の低下が報告されている。現在、ARID1A はクロマチン再構成因子関連遺伝子群の中で最も研究が進んでいる。多くの腫瘍で ARID1A の異常が発見されることは、発癌のみならず治療対象としても注目されることを意味しており、口腔癌を用いた研究もこれらの報告の一助となると考える。

これまでに申請者は、胃癌において得られた結果を参考として、ARID1A の下流にある分子の細胞学的研究および臨床予後解析をおこない、結果を得ている(Takeuchi et al. Carcinogenesis. 2012)。これらの結果から ARID1A の下流で発現を認める TMEM207 の発現亢進が、口腔癌の予後増悪因子であることを報告してきた(Bunai et al. J Cell Mol Med. 2018)。

#### 2. 研究の目的

これまでの研究を通して、ARID1A が口腔扁平上皮癌の予後に深く関与していることを示せたが、どのような分子と協調して働くのかは依然不明のままである。そこで本研究では口腔癌手術材料を用いて ARID1A と CXCL1 の発現と臨床病理学的諸因子との関係を解析した。

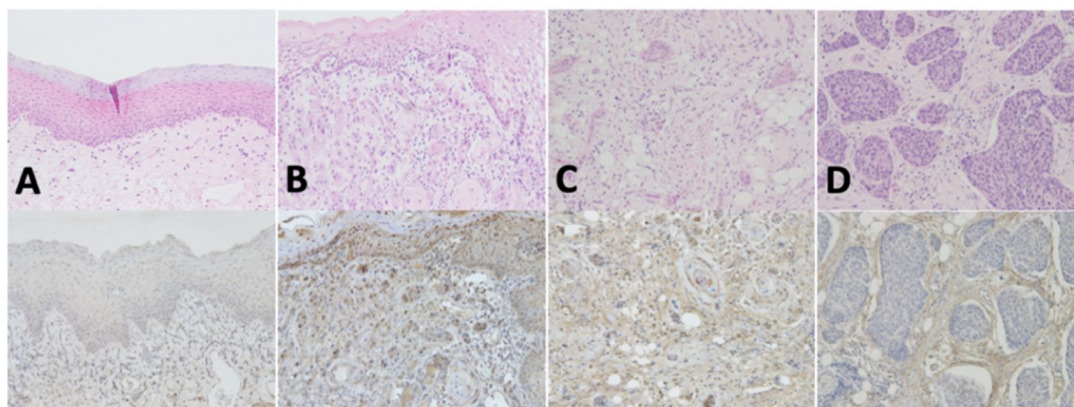
#### 3. 研究の方法

当科において手術を受けた口腔扁平上皮癌の手術材料80検体を用い、CXCL1 の発現の有無に関して、免疫組織化学染色をおこない検討した。CXCL1 抗体は Anti-GRO alpha 抗体(ab86436)を用いた。

#### 4. 研究成果

当科において手術を受けた口腔扁平上皮癌の手術材料を用いて CXCL1 の免疫組織化学染色をおこなったところ、正常口腔粘膜上皮では陽性像は認めず、腫瘍では境界領域~浸潤先進部に陽性像が認められた一方、浸潤先進部で陽性像を認めない標本もみられた。陽性像は80標本35例で認められた。また、陽性像に関しても境界領域では細胞膜に陽性像がみられた一方、浸潤先進部では核および細胞質に陽性像を認めた。これらを全生存期間にて予後解析をおこなったが、有意差は得られなかった。

これらの報告は研究代表者が辞職後、研究報告をおこなっている。



**A:正常粘膜(一) B:境界領域(+)** **C:浸潤先進部(+)** **D:浸潤部(一)**

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 武内勝章、波多野貴一、波野公香、井上敬介、石田和久、飯田一規、畠山大二郎、加藤恵三、柴田敏之
2. 発表標題 口腔癌細胞株におけるDNAマイクロアレイを用いたARID1A標的遺伝子の同定
3. 学会等名 第74回 NPO法人 日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Hiroyuki Tomita	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Academic Press	5. 総ページ数 451
3. 書名 Inflammation and Oral Cancer: From Bench to Bedside	

〔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
---------	---------