

機関番号：17401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21792017

研究課題名(和文) 口腔癌のゲノム異常解析を用いた 5-FU 耐性化機構の解明と集学的個別化治療への応用

研究課題名(英文) Elucidation of mechanism underlying 5-FU resistance in oral cancer using genomic analysis and application to multimodal personalized medicine

研究代表者

中山 秀樹 (NAKAYAMA HIDEKI)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70381001

研究成果の概要(和文)：本研究において、われわれは口腔扁平上皮癌(OSCC)における 5-FU 耐性と関連のある新規分子を同定するために、2 年間をかけて 5-FU 耐性の口腔扁平上皮癌細胞株を樹立し、cIAP2 の過剰発現が 5-FU 耐性の一因となることを見出した。さらに、口腔扁平上皮癌患者の組織標本における免疫組織化学的検討により、腫瘍の cIAP2 発現上昇が OSCC 患者の 5-FU 耐性と予後不良につながることを証明した。

研究成果の概要(英文)：In the present study, to identify novel molecules associated with the 5-FU resistance of OSCC, we established a 5-FU-resistant OSCC cell line over a 2-year period, and found that an overexpression of cIAP2 confers 5-FU resistance in the cells. Furthermore, an immunohistochemical analysis using OSCC patient tissue samples demonstrated that increased expression of cIAP2 resulted in enhanced resistance to 5-FU-based chemoradiotherapy and a poor prognosis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
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：臨床腫瘍学、抗癌剤耐性

## 1. 研究開始当初の背景

5-FU 耐性は口腔扁平上皮癌治療の大きな障害となっている。

## 2. 研究の目的

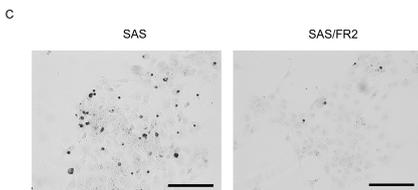
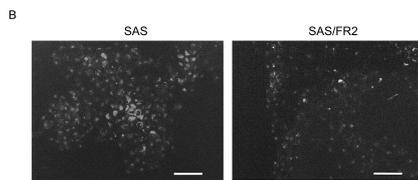
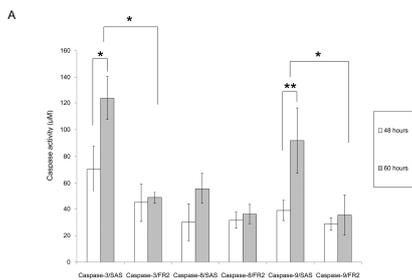
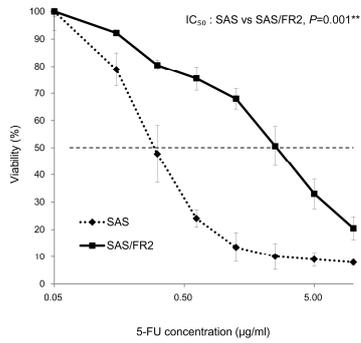
口腔扁平上皮癌の 5-FU 耐性に関わる新規分子を見出すことである。

## 3. 研究の方法

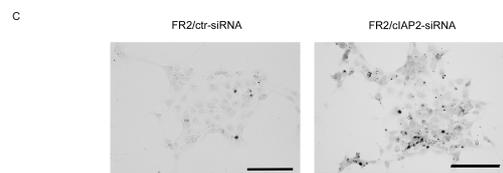
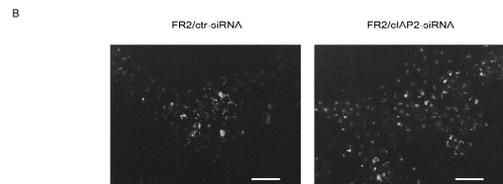
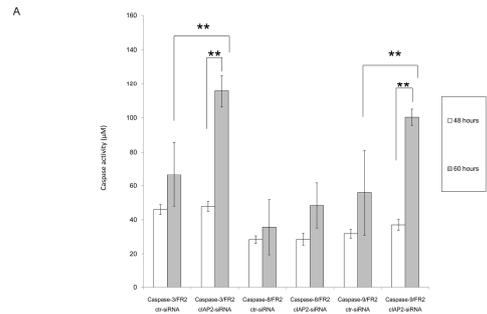
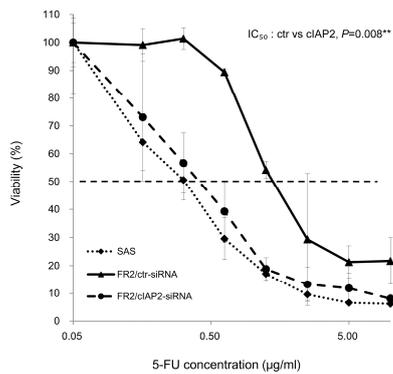
cDNA マイクロアレイ解析を行った。その後、

SAS/FR2 に有意に高発現した cIAP2 に焦点をあてた。cIAP2 発現の抑制実験は siRNA を用いて行い、5-FU 感受性、カスパーゼ活性、およびアポトーシスが評価した。cIAP2 と関連タンパクである cIAP1、XIAP の発現レベルは、54 名の口腔扁平上皮癌患者について免疫組織化学的に評価した。なお、54 名の患者は 5-FU 併用化学放射線療法後に手術を受けた。

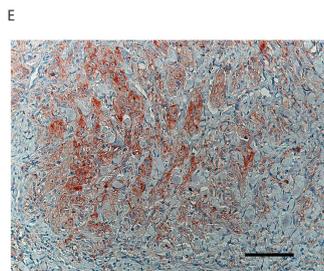
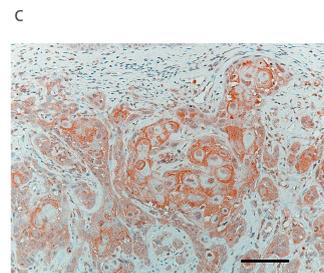
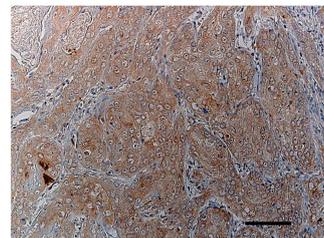
## 4. 研究成果



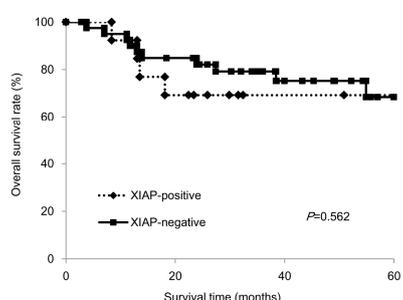
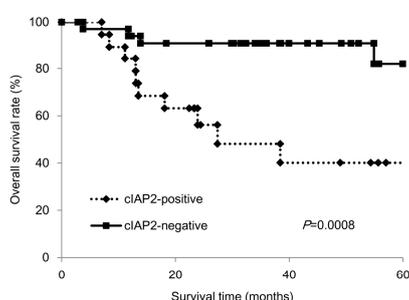
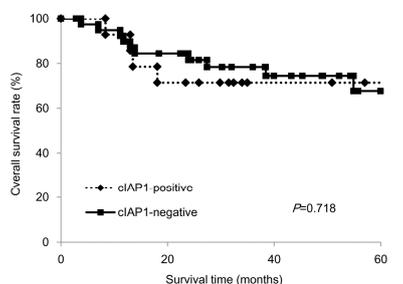
(2) In vitro における cIAP2 抑制実験は、SAS/FR2 の 5-FU に対する感受性を有意に増加させ、これはカスパーゼ活性とアポトーシスの増加と関連していた。



(3) 免疫組織化学的染色において、OSCC の腫瘍細胞における cIAP1, cIAP2, XIAP の高発現を確認した。以下、上段、中段、下段の順に cIAP1, cIAP2, XIAP の高発現がみられる癌組織の代表的写真を示した。



(4) cIAP2 の発現状態は有意な予後因子であった。一方、cIAP1, XIAP と予後との関連はみられなかった。以下は、cIAP1, cIAP2, XIAP の順に、OSCC 患者 54 名の腫瘍組織における IAP タンパクの発現状態と生存率を Kaplan-Meier 法にて示した (有意差検定はログランク法にて行った)。



## 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)

- ① Nomura T, Murakami R, Toya R, Teshima K, Nakahara A, Hirai T, Hiraki A, Nakayama H, Yoshitake Y, Ota K, Obayashi T, Yamashita Y, Oya N, Shinohara M. 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.* 査読有 76(5):1347-52, 2010
- ② Teshima K, Murakami R, Tomitaka E,

Nomura T, Toya R, Hiraki A, Nakayama H, Hirai T, Shinohara M, Oya N, Yamashita Y. Radiation-induced parotid gland changes in oral cancer patients: correlation between parotid volume and saliva production. 査読有 *Jpn J Clin Oncol.* 40(1):42-6, 2010

③ 吉田遼司、中山秀樹、永田将士、吉武義泰、手島慶子、篠原正徳 歯性感染症が原因で生じたと考えられた敗血症性肺塞栓症の 1 例 *日本口腔外科学会雑誌* 査読有 56: 49-53, 2010

④ 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 *日本口腔外科学会雑誌* 査読有 56: 40-44, 2010

⑤ 高宗康隆、中山秀樹、難波亜弥、福間大喜、田中拓也、永田将士、吉武義泰、尾木秀直、篠原正徳 8 歳女兒の下顎骨骨折に対して観血的整復固定術と保存的治療を併用した 1 例 *日本口腔顎顔面外傷学会誌* 査読有 9(2): 109-14, 2010

⑥ Soejima H, Oe Y, Nakayama H, Matsuo K, Fukunaga T, Sugamura K, Kawano H, Sugiyama S, Shinohara M, Izumi Y, Ogawa H. Periodontal Status And Prevotella Intermedia Antibody In Acute Coronary Syndrome. *Int J Cardiol.* 査読有 137(3):304-6, 2009

⑦ Oe Y, Soejima H, Nakayama H, Fukunaga T, Sugamura K, Kawano H, Sugiyama S, Matsuo K, Shinohara M, Izumi Y, Ogawa H. Significant Association Between Score of Periodontal Disease and Coronary Artery Disease *Heart and Vessels* 査読有 24(2):103-7, 2009

⑧ Shinriki S, Jono H, Ota K, Ueda M, Kudo M, Ota T, Oike Y, Endo M, Ibusuki M, Hiraki A, Nakayama H, Yoshitake Y, Shinohara M, Ando Y.

Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody suppresses tumor angiogenesis and in vivo growth of human oral squamous cell carcinoma.

*Clin Cancer Res.* 査読有 15(17):5426-34, 2009

[学会発表] (計 4 件)

- ① TS and cIAP2 are up-regulated in 5-FU-resistant oral squamous cell carcinoma cells Masashi Nagata, Hideki Nakayama, Yoshihiro Yoshitake, Daiki Fukuma, Takuya Tanaka, Ryoji Yoshida, Yasuo Takamune, Hidenao Ogi, Kenta Kawahara, Yoshihiro Nakagawa, Masanori Shinohara 第 69 回日本癌学会 2010.

9. 22-24 グランキューブ大阪

②TS and cIAP2 are up-regulated in 5-FU-resistant oral squamous cell carcinoma cells Hideki Nakayama, Masashi Nagata, Yoshihiro Yoshitake, Daiki Fukuma, Takuya Tanaka, Ryoji Yoshida, Yasuo Takamune, Hidenao Ogi, Kenta Kawahara, Yoshihiro Nakagawa, Masanori Shinohara 第 51 回大韓口腔顎顔面外科学会 平成 22 年 4 月 22 日 ~ 平成 22 年 4 月 24 日  
韓国 清州 ラマダブラザ清州ホテル

③5-フルオロウラシル耐性口腔扁平上皮癌細胞の樹立とその細胞特性 (Establishment and characterization of 5-fluorouracil-resistant oral squamous cell carcinoma cell) 永田将士, 中山秀樹, 吉武義泰, 田中拓也, 吉田遼司, 福岡大喜, 高宗康隆, 尾木秀直, 太田和俊, 平木昭光, 大林武久, 篠原正徳 第 68 回日本癌学会 H21. 10. 1-3 パシフィコ横浜

④ヒト口腔扁平上皮癌細胞株を用いた 5-FU 耐性株の樹立と機能解析 永田将士, 中山秀樹, 田中拓也, 吉武義泰, 高宗康隆, 福岡大喜, 吉田遼司, 尾木秀直, 篠原正徳 第 33 回日本頭頸部癌学会 H21. 6. 10-12  
ロイトン札幌

[その他]

ホームページ等

<http://www2.kuh.kumamoto-u.ac.jp/oralsurgery/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中山 秀樹 (NAKAYAMA HIDEKI)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70381001