

## 研究活動報告－顎顔面疾患制御学分野－

杉原 一正<sup>1)</sup>・向井 洋<sup>1)</sup>・川島 清美<sup>1)</sup>・上川 善昭<sup>1)</sup>  
浜田 倫史<sup>1)</sup>・永山 知宏<sup>2)</sup>・平林 大典<sup>1)</sup>・藤崎 順一<sup>1)</sup>

- 1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 顎顔面機能再建学講座 顎顔面疾患制御学分野
- 2) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 生体機能制御学講座 歯科応用薬理学分野

口腔ケアにより要介護者の呼吸器疾患罹患率が減少したとの報告以来、要介護者や周術期患者の口腔ケアが重要視されるようになった。2012年の保険診療報酬改定により周術期における医科歯科連携の重要性が指摘され、周術期の口腔機能管理は歯科が担当すると明記され、診療報酬も算定可能となった。周術期では日和見感染症、特に真菌感染症が不帰の予後をもたらす疾患となり得るので、口腔機能管理では口腔カンジダ症の治療と予防が重要である。当教室では口腔ケアにおいて口腔カンジダが臨床の重要課題となることを早くから提唱、啓蒙しており<sup>1,2)</sup>、口腔カンジダに関する臨床的、基礎的研究を積極的に行っている。また、従来から当教室の研究の中心と位置づけている口腔癌に関する研究に関しては、「口腔癌の予後予測因子および治療ターゲットとなる新規分子の発見」および「早期発見および将来の発癌ハイリスク群のスクリーニングのための口腔癌検診の確立」を二つの大きな目標とし、基礎的および臨床的な研究を行っている。以下に、その概略と最近の業績（競争的外部資金と発表論文）について記載する。

### 口腔カンジダに関する基礎的研究

口腔カンジダに対する各種抗真菌薬の効果に関する研究として、カンジダ臨床分離株の最小発育阻止濃度(MIC)や抗真菌薬後治療効果(PAFE)を検索するとともに各種抗真菌薬剤がカンジダに及ぼす影響を超微細形態学的（電子顕微鏡学的）に検索し、抗真菌薬の作用機序の解明とカンジダの薬剤耐性の獲得機序を解明するべく鋭意、邁進している。

口腔カンジダ症の診断、治療と予防に関する臨床的研究  
口腔カンジダ症の診断は培養法が主流であるが、判

定には24時間以上の長時間と熟練した技術を要するのでカンジダ症の初期治療は経験に頼った見込み治療が行われている。このことは治療開始の遷延による予後不良や、抗真菌薬の濫用をもたらしている。そこで、迅速、確実に安易な診断法を開発するべく、カンジダ卵黄抗体と蛍光色素を利用した迅速検査法を開発している。その成果は培養法の10倍の感度をもつ新しいカンジダ検査法としてマスコミにも取り上げられている(蛍光標識によりカンジダ菌を簡便に検出する方法 Medical Tribune Japan, May 06, 2010, 鶏卵抗体を利用した深在性カンジダ症の簡易診断技術, 日経 BP, 2010. April-04)。要介護者や周術期患者の口腔機能管理には義歯の管理が不可欠であるので義歯とカンジダの関連、義歯材料からのカンジダの除菌に関する研究を行っている(川崎清嗣, 上川善昭, 杉原一正: 有床義歯使用者の口腔カンジダ菌種に関する研究, 口腔ケア学会雑誌, 2009; 3(1), 44-47)。中でも、ナノ銀粒子を応用した義歯性カンジダ症の予防に関する研究とカンジダ卵黄抗体を利用した研究は企業との産学連携研究でありその成果はピカパワー、オバルゲン CA として商品化されている。

口腔癌の予後予測因子および治療ターゲットとなる新規分子の検索

口腔顎顔面領域の悪性腫瘍はしばしば自覚症状が乏しく、大きくなるまで放置される傾向があり、早期発見・治療という点では必ずしも満足できる現状にあるとは言えない。また口腔癌は、比較的早い時期から顎骨などの隣接組織に浸潤拡大しリンパ節転移をきたすことがあり、これらは予後不良の原因となる。このような背景から、口腔癌の病態に直接関与し、早期発見や治療方針の決定に有用であり、かつ治療のターゲッ

トとなる強力な分子マーカーの登場が待たれている。われわれはいわゆる「粘液」といわれるムチン抗原に着目し、口腔癌症例の組織を用いてムチン発現を検索し、臨床病理学的事項との関連性を検討することで、これらが口腔扁平上皮癌の予後予測因子になりうるか200例以上の切除組織を用いて検討した。その結果、膜型ムチンである MUC1 (Hamada et. al. Int J Cancer. 2012.) および MUC4 (Hamada et. al. Cancer. 2012.) の過剰発現は、口腔扁平上皮癌の新しい有意な予後予測因子であることを初めて明らかにした。また国内外の研究室と連携し、これらムチン抗原の発現制御メカニズムであるスプライシング機構や DNA メチル化の異常に関しても臨床検体を用いて検討を行っている。今後は上記結果を日常診療にフィードバックし、症例の予後予測や治療法の決定に役立てたいと考えている。

早期発見および将来の発癌ハイリスク群のスクリーニングのための口腔癌検査法の確立

これまで口腔癌において、多くの癌抑制遺伝子の異常メチル化が報告されている。しかし、これらを包括的に検討した報告は少なく、複数を組み合わせる口腔癌診断法の構築を目指した報告はほとんどない。口腔含嗽液から異常メチル化を検出することが可能であることは、すでに証明されている (Kusumoto et. al. 2012)。口腔含嗽液は他の検査と比べ、非侵襲的、無痛、簡便、安価にかつ何度も採取可能であり、口腔癌の早期発見や発癌リスク評価のため大規模スクリーニング検査に用いる検体としては理想的である。そこでわれわれは、含嗽液を用いて口腔癌症例における癌関連遺伝子の異常 DNA メチル化を包括的に検討し、早期診断や発癌ハイリスク群のスクリーニングに有用な新しい非侵襲的診断法の確立を目指している。口腔癌症例および健康者から口腔含嗽液を採取し、癌関連遺伝子の異常メチル化を検出しその診断学的有用性を検討したところ、特定の遺伝子の異常メチル化を組み合わせた診断法が、口腔癌を大変良好な感度と特異度で検出することができた (Nagata et. al. 2012)。本法は前癌病変をも高感度に検出することが可能であり、発癌ハイリスク群をスクリーニングできる可能性が示唆された。今後は大規模な検討を行い、口腔癌の早期発見や予防につながるより簡便かつ確実な診断法を検討する予定である。

現在取得している競争的外部資金

1. 科研費基盤 C (~2014) 研究課題番号: 22592217  
口腔カンジダ菌の病原性獲得に関わる因子の検討

ならびに抗菌ペプチドによるその制御

2. 科研費基盤 B (~2013) 研究課題番号: 23390466  
口腔癌における膜型ムチン発現の臨床病理学的意義の解明と診断への応用
3. 科研費基盤 C (~2015) 研究課題番号: 24792239  
MUC1 遺伝子スプライシング異常が口腔癌に及ぼす影響

過去1年間の主な発表論文

1. Kawasaki K, Kamikawa Y, Hamada T, Hirabayashi D, Fujisaki J, Nagayama T, Sakamoto R, Nitta T, Mukai H and Sugihara K, A clinical study on the relationship between dentures and oral Candida species Oral Therap. Pharmacol. 30, (1), 29-34, 7-15, 2011
2. 中川洋一, 上川善昭, 他, 口腔カンジダ症に対する抗真菌薬の臨床効果の適切な判定方法に関する研究~抗真菌薬の効果判定基準作成委員会 報告~, 歯科薬物療法; 40(3), 29-40, 2011
3. 蟹江隆人, 富田浩一, 上川善昭, 永山 知宏, 徳田雅行, 鳥居光男, 門川昭彦. 歯科用軟質材料の臨床的使用期限を設定するための基礎的研究 日本歯科医学会雑誌, 32, 123-28, 2011
4. 杉原一正, 上川泰子, 上川善昭. 前癌病変, 口腔癌 病気の分子形態学 -6, 274-6, 学祭企画, 東京, 2011
5. 上川善昭, 永山知宏, 坂本亮一, 川崎清嗣, 新田哲也, 杉原一正. 口腔カンジダ症 病気の分子形態学 -8, 280-3, 学祭企画, 2011
6. 上川善昭, 杉原一正. 繰り返す口角炎の原因と治療 日本医事新報, No.4566, 98-9, 2011
7. 上川善昭. 口腔カンジダ症とはどのような症状がある病気でしょうか? あなたの健康百科, おくちの健康百科, メディカルトリビューン
8. 上川善昭. 入れ歯の手入れを怠ると口腔カンジダ症になると聞きましたが, 本当ですか? あなたの健康百科, おくちの健康百科, メディカルトリビューン
9. Tomofumi Hamada, Tsunenobu Wakamatsu, Mayumi Miyahara, Satoshi Nagata, Masahiro Nomura, Yoshiaki Kamikawa, Norishige Yamada, Surinder K. Batra, Suguru Yonezawa, Kazumasa Sugihara. MUC4: a novel prognostic factor of oral squamous cell carcinoma. International Journal of Cancer. 5; 130(8): 1768-76, 2012.
10. Tomofumi Hamada, Masahiro Nomura, Yoshiaki

- Kamikawa, Norishige Yamada, Surinder K. Batra, Suguru Yonezawa, Kazumasa Sugihara. DF3 epitope expression on MUC1 Mucin is Associated with Tumor Aggressiveness, Subsequent Lymph Node Metastasis and Poor Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancer* 2012. 118(21): 5251-64.
11. Satoshi Nagata, Tomofumi Hamada, Norishige Yamada, Seiya Yokoyama, Sho Kitamoto, Yuji Kanmura, Masahiro Nomura, Yoshiaki Kamikawa, Suguru Yonezawa, Kazumasa Sugihara Aberrant DNA methylation of tumor-related genes in oral rinse: A noninvasive method for detection of oral squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2012. 118(17): 4298-308.
12. Takanobu Kusumoto, Tomofumi Hamada, Norishige Yamada, Satoshi Nagata, Yuji Kanmura, Izumi Houjou, Yoshiaki Kamikawa, Suguru Yonezawa, Kazumasa Sugihara Comprehensive Epigenetic Analysis Using Oral Rinse Samples: A Pilot Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012. 70(6): 1486-94.
13. Tomofumi Hamada, Masato Hirano, Ichiro Semba, Yoshiaki Kamikawa, Kazumasa Sugihara. Myofibroblastoma of the tongue: a case report with immunohistochemical findings. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology* 2012 Aug 24(3): 180-183.

#### 謝辞

前述の当分野の研究や臨床は、全て歯科と医科の多くの分野や診療科との連携により行われております。この場をお借りして感謝申し上げます。