

## 研究活動報告—口腔病理解析学分野—

仙波 伊知郎・嶋 香織・親里 嘉貴(大学院4年)

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
先進治療科学専攻 腫瘍学講座  
口腔病理解析学分野

口腔病理解析学分野では、口腔顎顔面領域の病変の診断と病理発生について研究しています。口腔領域の悪性腫瘍として最も頻度が高い口腔粘膜扁平上皮癌は、早期に診断と治療が出来れば予後は比較的良好なのですが、口腔の複雑な解剖学的特性から進行癌では治療が困難になります。また、早期診断に欠かせない前がん病変の診断方法は、未だ確立されているとは云えず、診断にも有用な遺伝子変異の同定が急務です。

口腔がん、特に舌癌を好発する化学発がん実験系を用い、口腔がんの発がん感受性に関する遺伝子の解析や前がん病変のモデル開発と早期遺伝子変異の同定を行い、ヒトへも応用できる診断法の確立を目指しています。

また、口腔顎顔面を構成している顎骨や間葉組織の病変は、口腔頭頸部領域に特有の病変が多く、病理発生の背景にある組織発生や形態学的特徴の解析とともに遺伝子変異の解析も必要です。他の分野の協力も得ながら以下の様な研究を行っています。

さらに、日本病理学会の口腔病理専門医資格を取得するために必要な臨床病理学(診断病理)の研究を同時に行う事が出来ます。日常の生検や手術検体の診断に加えて、剖検(病理解剖)にも参加し、死体解剖資格を得て、専門医試験の受験資格が得られます。病理医は doctor of doctors として、今、最も求められている人材です。

### 1. 口腔粘膜前癌病変の解析：動物モデルの開発と病理診断法の確立

4NQO による舌癌実験モデルで、前がん病変を作成し、早期から認められる限局性粘膜上皮病変と背景粘膜の変化について、遺伝子修復系の変化やがん抑制遺伝子の変異などについて検索し、ヒト口腔粘膜前が

ん病変の早期診断に有用なマーカーを検索しています。

・Oyazato Y, Hirano M, Shima K, Semba I. Pathological analysis of precancerous lesion in 4NQO-induced rat tongue carcinogenesis experimental model. 第22回日本臨床口腔病理学会学術大会・総会, 第5回アジア口腔病理学会総会, 2011年(福岡市)

・親里嘉貴, 平野真人, 嶋香織, 仙波伊知郎, 4NQO 誘発ラット舌前癌病変モデル確立と前癌病変における DNA 損傷修復機構の解析. 第101回日本病理学会総会, 2012年(東京都)

### 2. 発癌感受性因子の解析：トランスジェニック動物による解析

4NQO による舌癌実験モデルで見いだした発がん感受性やがんの進行に関する系統差を基に、トランスジェニックラットを作成し、候補遺伝子の発がんに関する役割を検証し、ヒトへの応用を計画しています。これまでに 4NQO の代謝に関連する NQO1 について解析を進めています。

### 3. 口腔病変の臨床病理学的解析：顎骨腫瘍および腫瘍様病変、顎骨インプラント

顎骨に特有の線維骨病変や歯原性腫瘍の特性を、免疫組織化学や遺伝子変異の解析により明らかにし、病理発生の解析や診断に有用なマーカーを検索しています。また、樹脂包埋非脱灰硬組織研磨標本を用いて、チタン等の高硬度の金属を含む顎骨インプラントの組織解析を行っています。

### 4. 頭頸部中胚葉発生調節因子の解明：骨・軟骨の分化と顎骨病変

頭頸部に特徴的な機能と構造を担う中胚葉の多くは

頭部神経堤細胞に由来し、その細胞分化機構を担う遺伝子転写因子の時間空間的発現の特異性は、病変の病理発生機序に関連していると考えられ、これまでに下顎骨の形成過程で生じるメッセル軟骨の形成に関連する転写因子の時間空間的発現を検索しています。

#### 5. 大腸癌の分子病理疫学研究

ハーバード大学公衆衛生学部で開始された、全米の医療従事者を対象とした二つの前向き大規模コホート研究、the Nurses' Health Study (NHS, N = 121,700) および、the Health Professionals Follow-Up Study (HPFS, N = 51,500) における、大腸癌発生症例 1,000 例以上を対象とした研究プロジェクトです。全米の病院から外科手術を試行された対象症例の病理検査報告書、病変部および切除断端部のパラフィンブロックを収集し、病変部の genomic および epigenomic 変化を検索し、蓄積された対象症例の食生活、生活習慣、家族的、遺伝的背景などの多数の因子との関連性の解析、また大腸癌の予後関連因子の探索を、統計学的手法を用いて行っています。生物学研究者、腫瘍専門医、病理医、生物統計学研究者、疫学研究者、生物情報学研究者など様々な分野の専門家が共同することにより、大腸癌の診断、治療とともに予防に役立つ研究を行っています。

#### 最近の論文

- Shima K, Morikawa T, Baba Y, Noshio K, Suzuki M, Yamauchi M, Hayashi M, Giovannucci E, Fuchs CS, Ogino S. MGMT promoter methylation, loss of expression and prognosis in 855 colorectal cancers. *Cancer Cause Control* 2011 Feb; 22(2): 301-9.
- Shima K, Noshio K, Baba Y, Cantor M, Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Fuchs CS, Ogino S. Prognostic significance of CDKN2A (p16) promoter methylation and loss of expression in 902 colorectal cancers: Cohort study and literature review. *Int J Cancer* 2011 Mar; 128(5): 1080-94.
- Morikawa T, Baba Y, Yamauchi M, Kuchiba A, Noshio K, Shima K, Tanaka N, Huttenhower C, Frank DA, Fuchs CS, Ogino S. STAT3 expression, molecular features, inflammation patterns, and prognosis in a database of 724 colorectal cancers. *Clin Cancer Res* 2011 Mar; 17(6): 1452-62.
- Baba Y, Noshio K, Shima K, Hayashi M, Meyerhardt JA, Chan AT, Giovannucci E, Fuchs CS, Ogino S. Phosphorylated AKT expression is associated with PIK3CA mutation, low stage, and favorable outcome in 717 colorectal cancers. *Cancer* 2011 Apr; 117(7): 1399-408.
- Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, Meyerhardt JA, Shima K, Noshio K, Chan AT, Giovannucci E, Fuchs CS, Ogino S. Association of CTNBN1 (beta-catenin) alterations, body mass index, and physical activity with survival in patients with colorectal cancer. *JAMA* 2011 Apr; 305(16): 1685-94.
- 柳橋恵子, 中村康典, 宮脇昭彦, 大河内孝子, 仙波伊知郎, 中村典史. 間葉成分に富んだ下顎エナメル上皮線維腫の 1 例. *日本口腔外科学会雑誌*, 2011.5; 57(5): 314-8.
- 坂元亮一, 上川義昭, 新田哲也, 永山知宏, 仙波伊知郎, 杉原一正. 下唇良性腫瘍を思わせた放線菌症の 1 例. *日本口腔外科学会雑誌*, 2011.6; 57(6): 370-3.
- Shima K, Morikawa T, Yamauchi M, Kuchiba A, Imamura Y, Liao X, Meyerhardt JA, Fuchs CS, Ogino S. *TGFBR2* and *BAX* Mononucleotide Tract Mutations, Microsatellite Instability, and Prognosis in 1072 Colorectal Cancers. *PLoSOne*, 2011 Sep; 6(9): e25062.
- Nishihara K, Nozoe E, Hirayama Y, Miyawaki A, Semba I, Nakamura N. A case of small cell carcinoma in the buccal region. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2009; 38:1000-3.
- Miyahara M, Tanuma J, Sugihara K, Semba I. Tumor lymphangiogenesis correlates with lymph node metastasis and clinicopathologic parameters in oral squamous cell carcinoma. *Cancer* 2007; 110: 1287-94.
- Semba I, and Working committee on new histopathological criteria for borderline malignancies of oral mucosa JSOP. *Oral Carcinoma in-Situ (JSOP) Catalog, histopathological variations, Sunashobo, Tokyo, 2007, p1-91.*
- 宮原麻由美, 田沼順一, 川島清美, 野添悦郎, 仙波伊知郎, 杉原一正. 著明な石灰化と骨形成を伴った石灰化上皮腫の 1 例. *日本口腔外科学会雑誌*, 53(8): 33-37, 2007.
- Takeda T, Sugihara K, Hirayama Y, Hirano M, Tanuma J-I, Semba I. Immunohistological evaluation of Ki-67, p63, CK19 and p53 expression in oral epithelial dysplasias. *Journal of Oral pathology and*

Medicine 2006; 35: 369-75.

14. 宮原麻由美, 田沼順一, 松井竜太郎, 國芳秀晴, 仙波伊知郎, 杉原一正. 下顎前歯部に発生した腺様歯源性腫瘍中に歯源性石灰化上皮腫を含むいわゆる combined epithelial odontogenic tumor の 1 例. 日本口腔外科学会雑誌2006; 52(9): 498-501.

科学研究費等の外部資金 (2011年度)

1. 基盤 C (~2011年度) 口腔粘膜前癌病変の初期遺伝子変異の解明
2. 若手 B (~2011年度) 遺伝子多型を用いたヒト舌癌発生に寄与する薬物代謝酵素の同定