

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2007 ～ 2010

課題番号：19406030

研究課題名 (和文) アジアから東アフリカまで広がる噛みタバコ習慣による口腔がん発癌機構

研究課題名 (英文) Pathogenesis of oral cancer due to chewing habits spread in Asia to East Africa

研究代表者

朔 敬 (SAKU TAKASHI)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：40145264

研究代表者の専門分野：口腔病理学

科研費の分科・細目：7401

キーワード：口腔がん・噛みタバコ・発癌機構・病理疫学・分子病理学

1. 研究計画の概要

口腔粘膜癌の発生には、飲酒、喫煙や嗜好品等の食生活習慣が大きな要因となっていることは周知のところである。口腔がんの発生がとくに高率なアジア地域では、その発生要因として噛みタバコの習慣があげられる。噛みタバコ習慣は台湾から東南アジア諸国さらにスリランカ・インドの南アジアを経て、アラビア半島から東アフリカまで広がっており、同地域の口腔がんの高頻度発生とよく対応している。一方わが国では、近年口腔がんは増加傾向にあるが、噛みタバコの習慣はないが、増加の背景となる要因は特定できていない。このように社会、地域、民族、習慣等で口腔がんの発生機構は共通であるのか特異的なものかは不明である。そこで、噛みタバコによる口腔がんとわが国の口腔がんの発生背景を最新の分子病理学的技法で解析するために本研究課題を計画した。第一に、噛みタバコ習慣の広がるアジアからアフリカまでの地域における口腔癌の発生状況を正確に把握し、第二には、噛みタバコによる異型上皮と上皮内癌の病理組織学的特性を、上記各地域の口腔粘膜生検材料をもちいて細胞外基質 ECM 分子をはじめ種々の分子の発現動態を病変進行との関連で解明したい。第三は、噛みタバコ関連口腔がんと同習慣の全く存在しないわが国の口腔がんを比較し、その前癌病変から浸潤癌までの過程におけるがん関連遺伝子をはじめとする種々の形質発現のプロフィールをスクリーニングする予定である。

2. 研究の進捗状況

(1) 症例収集と疫学調査：口腔がんおよびそ

の前癌病変症例の症例抽出は、ミャンマーのイラワジ川流域とエジプトのナイル川デルタ地域およびスーダン、モロッコにおいて方法の標準化をおこなってきた。このうち、スーダンおよびモロッコでは、政情不安定という現地の状況変化があり、共同研究者に研究への時間配分がえられない状況がある。一方ミャンマーとの共同研究は順調に進捗している。すなわち、現地共同研究者 Myint 博士らとともに、ミャンマーにおける口腔癌の発生状況を噛みタバコ習慣の広がり調査した。同国内の代表的病院のがん登録から 2002 年から 2007 年までの 6 年間にわたるデータを全身各臓器がんとして比較検討し、口腔がんの相対的発生頻度を確定し、同時に 2 年間に来院した口腔がん患者について、噛みタバコと喫煙の習慣について聞き取り調査を行い、発症との関連を検討した。この調査結果は原著論文として取りまとめた。

(2) 収集症例の解析：(1)で収集した扁平上皮癌・上皮内癌・異型上皮の症例のパラフィンブロックから連続切片を作製し、細胞外基質分子とそれらの細胞膜受容体、細胞増殖因子分解酵素、ケラチン分子種、細胞周期マーカー等の免疫組織化学的発現を形態学的に解析した。さらに、パラフィン切片より DNA を抽出してポリメラーゼ連鎖反応(PCR)法による各遺伝子 DNA 断片増幅の技術的工夫をおこなった。その結果、(a)前癌病変のなかではいかに上皮内癌を判別するかが重要な課題であることが認識できてきた。このために、免疫組織化学的にケラチン各分子種、ポドプラニン等の各分子と細胞増殖マーカーの局在パターンを判定して、客観的な病理診断が可能

となる基準を策定した。(b) また病理組織的特徴をコンピュータによる画像解析により非類似性を数値化し、客観的な上皮内癌診断解析法を開発し、(c) 上皮内癌では、細胞外基質と MMP7 の上皮層内増殖への貢献を示し、(d) 上皮内癌と異型上皮の特徴的な二層性変化の下半層にはβカテニンの核内移行とEカドヘリンの欠失の分子機序を解明した。(e) さらに上皮内癌に特徴的な上皮内血管と円形異角化との関連から、口腔癌細胞の角化が上皮内血管から遊出赤血球による酸化で開始するという実験結果をえた。

(3) 噛みタバコ習慣の口腔がんとの関連に関するコホート研究：ミャンマー国医学研究所の Oo 所長と同国保健省口腔保健部 Mau 部長らの協力で、喫煙の禁止区域チャウ市の石油採掘精製プラント工場労働者のうち、噛みタバコ習慣の有無で350人ずつのふたつのグループを設定し、噛みタバコ習慣に関する聞き取り調査と口腔内診査とを実施した。このうち、口腔内病変のあったものについては生検を実施し、病理組織学的に確定診断し、今後保健指導介入しながら習慣と病態の関連について定期的に調査を続ける予定である。

3. 現在までの達成度

- ② おおむね順調に進展している。
(理由)

海外の共同研究者との共同調査であり、現地の政治状況の変化により必ずしも当初の見込みどおりの協力が得られないところもあるが、少なくともミャンマーにおける調査は順調に進捗しており、今後の展開がとくに期待される。またわが国の共同研究者による収集資料の解析からは学術論文の発表も進んでおり、基本的に当初の計画にそって調査研究が進んでいるほか、海外共同研究者側の研究力の向上もあり、新たな計画も開始できている点は強調される。

4. 今後の研究の推進方策

上記の調査結果から、各国の政情等を勘案する必要があり、今後の調査はミャンマーに重点化すること、さらに発展途上国症例ではDNA 試料解析には限界があるが病理疫学的解析には可能性があることが判明してきているので、今後の研究の主軸を、現地材料については免疫組織化学的方法と病理疫学的方法に移行させ、それらで得られた結果を試験管内実験で検定して、さらにトランスレーショナルに組織学的に適用していくという方法に変更していく必要がある。一方、ミャンマーで開始したコホート研究は期待されるので、疫学調査はこれに集中させたい。

5. 代表的な研究成果

[雑誌論文] (計 19 件)

- ① Kobayashi T, Maruyama S, Cheng J, Ida-Yonemochi H, Yagi M, Takagi R, Saku T. Histopathological varieties of oral carcinoma *in situ*: Diagnosis aided by the immunohistochemistry dealing with the second basal cell layer as the proliferating center of oral mucosal epithelia. *Pathology International* 60: 156-166, (2010). 査読有
- ② Sami M, Siato M, Muramatsu S, Mikami T, Al-Eryani K, Sawair F, Eid RA, Cheng J, Kikuchi H, Saku T. Twin-pair rete ridge analysis: a computer-aided method for facilitating objective histopathological distinction between epithelial dysplasia and carcinoma in-situ of the oral mucosa. *Oral Medicine & Pathology* 14: 89-97, (2010). 査読有
- ③ Maruyama S, Cheng J, Yamazaki M, Zhou XJ, Zhang ZY, He RG, Saku T. Metastasis-associated genes in oral squamous cell carcinoma and salivary adenoid cystic carcinoma: a differential DNA chip analysis between metastatic and nonmetastatic cell systems. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 196: 14-22, (2010). 査読有
- ④ Tilakaratne WM, Kobayashi T, Ida-Yonemochi H, Swelam W, Yamazaki M, Mikami T, Alvarado CG, Shahidul AM, Maruyama S, Cheng J, Saku T. Matrix metalloproteinase 7 and perlecan in oral epithelial dysplasia and carcinoma in situ: an aid for histopathologic recognition of their cell proliferation centers. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 38: 377-385, (2009). 査読有
- ⑤ Sawair FA, Al-Mutwakel A, Al-Eryani K, Al-Surhy A, Maruyama S, Cheng J, Al-Sharabi A, Saku T. High relative frequency of oral squamous cell carcinoma in Yemen: Qat and tobacco chewing as its aetiological background. *International Journal of Environmental Health Research* 17: 185-195, (2007). 査読有

[学会発表] (計 31 件)

- ① Saku T. New tissue architecture of oral carcinoma in-situ characterized by intraepithelial stroma and intraepithelial blood vessels. 4th Meeting of ASOMP, November 6-7, 2009. Beijing, China.
- ② Al-Eryani K. Hemophagocytosis-related keratinization in squamous cell carcinoma and carcinoma in-situ of the oral mucosa. Joint ECCO15-34th ESMO Congress, September 20-24, 2009. Berlin, Germany.