様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　７ 年　 ６ 月 １１ 日現在

機関番号：３７１１４
研究種目：若手研究
研究期間：2019～2024
課題番号：１９Ｋ１９２１８

研究課題名（和文）痛み受容体の遺伝子多型と癌性疼痛の性状の関連解析：診断・治療法の開発を目指して

研究課題名（英文）Association Analysis of Genetic Polymorphisms in Pain Receptors with the Phenotypes of Cancer Pain: Toward the Development of Novel Diagnostic and Therapeutic Approaches

研究代表者

吉住　潤子（Yoshizumi, Junko）

福岡歯科大学・口腔歯学部・講師

研究者番号：４０５９６３７６

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）：本研究では、福岡歯科大学医科歯科総合病院口腔顎顔面外科を受診し、病理組織学的に口腔癌と診断され、インフォームドコンセントを得た24名の患者を対象とした。
初診時、歯肉および舌癌の患者において痛みが顕著であった。T分類との関連では、腫瘍サイズが大きいほど疼痛の強度が高い傾向が、組織学的所見との比較では、脈管侵襲の存在が痛みの強さと有意に関連していた。腫瘍の悪性度を示すYK分類では、3以上の患者で疼痛を訴える頻度が高い傾向があったが、統計学的有意差は確認されなかった。
口腔癌の悪性転化は多くの因子が関与する。今後は、悪性化のメカニズムを理解するための臨床的および遺伝的な指標の特定を目指す。

研究成果の学術的意義や社会的意義
　アルコール摂取により紅潮するフラッシャー、辛いものが苦手な人が口腔がんリスクとなる可能性を検討した。歯科検診で用いる検診票で遺伝子多型を推測し、口腔がん発症リスクの高い患者を抽出できる可能性がある。それらの患者には　専門医の受診を促すことで、口腔がん検診の受診率向上により早期発見を目指す。今後症例数を増やして治療方策に反映する検査項目を見出していく予定である。
　また、簡便で安価なスクリーニングであれば、口腔がん患者が多いにもかかわらず、検診が受けられない、南アジアの国々において、早期発見ができるようになる可能性がある。そのような方策を検討していきたい。

研究成果の概要（英文）：This study included 24 patients histopathologically diagnosed with oral cancer who provided informed consent after visiting the Department of Oral and Maxillofacial Surgery at Fukuoka Dental College Medical and Dental Hospital.At the initial consultation, pain was more frequently reported in cases of gingival and tongue cancer. Larger tumor size (T classification) tended to be associated with greater pain intensity. Histopathological analysis revealed a significant association between vascular invasion and increased pain. Although not statistically significant, patients with a Yamamoto−Kohama (YK) grade of 3 or higher were more likely to report pain.
Malignant progression in oral cancer varies by pathology, tumor location, age, and lifestyle. Future studies aim to identify clinical and genetic markers to better understand the mechanisms of malignancy and cancer-related pain.

研究分野：口腔がん

キーワード：口腔がん　SNPs　痛み

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１（共通）

１．研究開始当初の背景

希少がんである口腔癌患者の約 70%は初発時、再発時の初期症状として痛みを訴え、治療前の自発痛と生命予後には正の相関があるとの報告がある。また、口腔潜在的悪性疾患である白板症・紅板症では痛みがないと考えられてきたが、近年悪性転化により痛みを生じると報告され、がんと痛みの関連が示唆された。

また、口腔扁平上皮癌細胞から放出される成分が TRPV1、TRPA1 を活性化し、痛みを引き起こすモデルが報告された。よって、がん細胞により形成される微細環境やがんの浸潤による炎症にたいしても、これら TRP チャネルの抑制により痛みを制御できる可能性もある。患者により保有する遺伝子型の組み合わせは多様で ある事から、SNP の保有やそれらの組み合わせ頻度、感覚異常との関連を明らかにする事で、近年盛んに研究が進んでいる TRP チャネル群の作用薬・拮抗薬を効 果的に選択できる可能性があり、より患者にあったテーラメード医療の実現へのみちを拓くことに繋がると考えられる。

アルコール摂取により紅潮するフラッシャー、辛いものが苦手な人が口腔がんリスクとなる可能性を検討した。歯科検診で用いる検診票で遺伝子多型を推測し、口腔がん発症リスクの高い患者を抽出できる可能性がある。それらの患者には　専門医の受診を促すことで、口腔がん検診の受診率向上により早期発見を目指す。今後症例数を増やして治療方策に反映する検査項目を見出していく予定である。

また、簡便で安価なスクリーニングであれば、口腔がん患者が多いにもかかわらず、検診が受けられない、南アジアの国々において、早期発見ができるようになる可能性がある。そのような方策を検討していきたい。

２．研究の目的

本研究の目的は、歯科検診時に臨床医の経験に頼らず、口腔潜在的悪性疾患、さらには口腔がんを早期に発見する様な臨床検査・診査項目を明確にする事である。

口腔癌は多段階発癌といわれ口腔潜在的悪性疾患（OPMDs）または初期癌から徐々に進行することが多い。全ての癌がそうである様に、口腔癌でも OPMDs や初期癌をいかに早く発見するかが、口腔機能の温存に繋がり、QOL そして生命予後を大きく左右する。口腔内は視認が可能というメリットがあるので、それに加えて侵襲性低くかつ容易に解析できる客観的指標があれば、医師・歯科医師の経験によらない早期の発見が可能になると考えられる。

本研究では、口腔がん発症や悪性転化のリスク因子を明らかにして、経験に頼らずに診断できる診査基準の設定を目指す。専門医だけでなく、多くの歯科医師・医師により OPMDs・口腔がんを早期に発見されることで、口腔がん患者の救命・QOL の維持に繋げたい。

３．研究の方法

福岡学園ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査専門委員会の承認を得て、臨床研究を行う。

福岡歯科大学口腔外科を受診し、あらかじめ研究計画を説明し、インフォームドコンセントにより同意の得られた患者のうち、患者群として、OPMDs（P1）・口腔癌患者（P2）を設定する。対照群として福岡歯科大学医科歯科総合病院、健診センターを受診し口腔粘膜の病変の訴えがない患者（C）を設定する。同意の得られた患者群、対照群の患者を登録し、患者群、対照群 の口腔がん組織または口腔粘膜病変から採取した生検または手術標本のうち、診断に影響を与えない余剰部分の病理組織標本の一部を使用する。

被検者の下記の臨床項目について調べる。

1.臨床所見：a.年齢　b.性別　c.病変の部位　d.飲酒歴　e.喫煙歴　f.栄養状態
　　g.血液検査所見
2.口腔内の環境: a.義歯の有無　b.欠損歯数　c.インプラントの有無
3.疼痛：a.VAS　b.増悪因子・軽快因子　c.鎮痛剤の種類・使用量
4.食嗜好アンケート：a.熱い・冷たい・辛い・アルコールの食嗜好 b.フラッシング反応の有無）

さらに対象者から唾液を採取し、ゲノム DNA を抽出する。採取にあたっては Oragene・DISCOVER（OGR-600）を使用することで非侵襲的な DNA 採取が可能である。アミノ酸置換を伴い発癌との関連が疑われる SNP（rs671 rs8065080）を解析する。

次に被検者：P1, P2 において、治療のために行った生検または切除標本のうち、診断に影響を与えない切片にて ALDH2, TRPV1 の発現を in situ hybridization にて確認する。これらの組織中の遺伝子発現と SNP、悪性転化の関連を調べる。

問診の結果（食嗜好・フラッシングなど）と SNP の結果を比べ、患者の SNP が問診により判定可能かを検討する。ALDH2, TRPV1 の組織中の発現と SNP 臨床因子を比較検討する。

４．研究成果

本研究では、福岡歯科大学医科歯科総合病院口腔顎顔面外科を受診し、病理組織学的に口腔癌と診断され、インフォームドコンセントを得た 24 名の患者を対象とした。

初診時、歯肉および舌癌の患者において痛みが顕著であった。腫瘍径：T 分類との関連では、腫瘍サイズが大きいほど疼痛の強度が高い傾向が、組織学的所見との比較では、脈管侵襲の存在が痛みの強さと有意に関連していた。腫瘍の悪性度を示す YK 分類では、3 以上の患者で疼痛を訴える頻度が高い傾向があったが、統計学的有意差は確認されなかった。口腔癌の悪性転化は多くの因子が関与する。今後は、悪性化のメカニズムを理解するための臨床的および遺伝的な指標の特定を目指す。

また、唾液サンプルを用いて行った SNP 解析では、アルコール摂取により紅潮するフラッシャー、辛いものが苦手な人が口腔がんリスクとなる可能性があることが示唆された。歯科検診で用いる検診票で遺伝子多型を推測し、口腔がん発症リスクの高い患者を抽出できる可能性がある。それらの患者には　専門医の受診を促すことで、口腔がん検診の受診率向上により早期発見を目指す。今後症例数を増やして治療方策に反映する検査項目を見出していく予定である。

作成した検診票は当院だけでなく、広く歯科医院や病院などでの利用をすすめ、口腔がん発症リスクの高い患者には一般検診に加え、専門医の受診を促したい。本研究の成果は、日本人特有の遺伝子型 ALDH2 および TRPV1 の遺伝子型に合わせ、口腔がんの早期発見・適切な治療や、リスクの高い患者への生活指導の実装化も比較的容易であることが期待される。さらにアジア諸国においても同様の検診が行えるように方策を検討していく予定である。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計0件

〔学会発表〕　計0件

〔図書〕　計0件

〔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