

平成 22 年 4 月 2 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2009

課題番号：20791496

研究課題名（和文） 口腔癌の骨浸潤に対するオステオポンチンの影響

研究課題名（英文） Effect of osteopontin on bone invasion of oral cancer

研究代表者

大山 巖雄（OHYAMA YOSHIO）

東京医科歯科大学・歯学部附属病院・医員

研究者番号：30451975

研究成果の概要（和文）：口腔癌患者の術前後の血中オステオポンチン濃度の解析を行うことによってオステオポンチンを腫瘍マーカーとして応用する。また下顎歯肉癌の骨への浸潤の解析を行い、下顎歯肉癌患者の術前の画像診断により早期の適切な臨床診断、治療方針の決定に寄与すると考えた。

研究成果の概要（英文）：Analysis of plasma osteopontin levels in patients with oral cancer and of bone invasion by mandibular gingival cancer

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：オステオポンチン 口腔癌 下顎歯肉癌 骨浸潤

1. 研究開始当初の背景

オステオポンチンは骨のマトリックスに存在する非コラーゲン性のタンパク質で、RGDモチーフを含んでおり、インテグリンと結合することによって細胞の接着に関与する。近年、オステオポンチンは様々な癌細胞で発現していることがわかり、分泌タンパクとしても癌細胞の運動性や増殖に対してポジティブに働くことが報告されている。また、口腔癌でもオステオポンチンが発現しており、早期癌のバイオマーカーとしての有用性も検討されている。

2. 研究の目的

オステオポンチンの発現を口腔癌で骨へ浸潤しないタイプと浸潤するタイプとで比較することにより、骨への浸潤メカニズムの解明と診断の向上、治療への応用をねらうことである。

3. 研究の方法

当科に受診した下顎歯肉癌で骨に浸潤した患者の画像所見、病理標本の解析を行う。患者の切除物を骨浸潤性の癌と非浸潤性の癌とに分け、total RNAを抽出し、RT-PCRを用いオステオポンチン、オステオポンチンとの

接着因子であるインテグリン、CD44 また、他の骨関連遺伝子としてオステオカルシン、cbfa1、osterix、BMP、FGF などの発現を比較する。さらに破骨細胞に影響する因子としてオステオプロゲリン、RUNKL、NFkB 等の発現も比較する。次にヒト口腔癌の骨浸潤性の癌と非浸潤性の癌の標本を用いて、免疫染色により上記遺伝子のタンパク質の発現量、局在を調べる。口腔癌患者の血中オステオポンチン濃度を測定し、バイオマーカーへの応用を目指す。

4. 研究成果

当科を受診した下顎歯肉癌で骨への浸潤を認めかつ、歯牙が介在していない症例を解析した。過去10年間で上記に該当する症例は9例であった。画像所見、病理所見を照らし合わせ、圧迫型の骨吸収と、平滑型の骨吸収を比較検討した。今後ヘマトキシリンエオジン染色による比較だけでなく、オステオポンチンによる免疫染色を用い、オステオポンチンタンパクの口腔癌の腫瘍浸潤への機能解析を行う予定である。またその他骨関連タンパクの免疫染色も行う予定である。骨への腫瘍の浸潤した部位からRNAを抽出し、オステオポンチンのRNA量を比較することによりタンパクだけでなく、RNAレベルでの裏づけ解析も行う。次にオステオポンチンを口腔癌のバイオマーカー（血液中のオステオポンチンを測定することによって口腔癌の悪性度や、進行度の指標とすること）とする目的のため、口腔癌患者の血中オステオポンチン濃度を計測し、健常者との比較を行った。また手術前、手術後の口腔癌患者の血中オステオポンチンを用いて、比較も行った。データにばらつきはあったものの、口腔癌患者の血中オステオポンチン濃度は高値を示す傾向にあった。また術後血中オステオポンチン濃度は下がる傾向にあった。今後症例を集め、臨床応用を検討したい。

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4件)

1. 大山巖雄、長谷川和樹、宮本日出雄、中久木康一．上顎洞内異物迷入 16 例の臨床的検討．日本口腔外科学会 54(4) 253～255 2008
2. Keiko Maeda, Tetsuo Suzuki, Yoshio Ooyama, Koichi Nakakuki, Masashi

Yamashiro, Norihiko Okada, Teruo Amagasa. Colorimetric analysis of unstained lesions surrounding oral squamous cell carcinomas and oral potentially malignant disorders using iodine. Int J Oral Maxillofac Surg. 2009 Dec 5.

3. Keiko Maeda, Masashi Yamashiro, Yasuyuki Michi, Tetsuo Suzuki, Yoshio Ohyama, Norihiko Okada, Teruo Amagasa. Effective staining method with iodine for leukoplakia and lesions surrounding squamous cell carcinomas of the tongue assessed by colorimetric analysis. J Med Dent Sci 2009; 56: 123-130
4. Akira Nifuji, Hisashi Ideno, Yoshio Ohyama, Rieko Takanabe, Ryoko Araki, Masumi Abe, Masaki Noda, Hiroshi Shibuya. Nemo-like kinase (NLK) expression in osteoblastic cells and suppression of osteoblastic differentiation. Experimental cell research 2010 Epub on Jan 29

〔学会発表〕(計9件)

1. 大山巖雄、道泰之、丸山貴子、三島木節、倉沢泰浩、木原翼、天笠光雄。ビスフォスフォネート製剤によって生じたと考えられる顎骨壊死の2例。第62回日本口腔科学会総会 福岡 2008.4.17-18
2. 長谷川和樹、宮本日出雄、山城正司、大山巖雄。肩甲骨による顎骨再建と顎堤形成術。第62回日本口腔科学会総会 福岡 2008.4.17-18
3. 鈴木美保、道泰之、香月佑子、川俣綾、黒原一人、大山巖雄、山根正之、鶴澤成一、山城正司、石井純一、岩城博、天笠光雄。口腔扁平上皮癌の顎部リンパ節転移に対する術後顎部外照射の有用性に関する検討。第27回日本口腔腫瘍学会総会 栃木 2009.1.29-30
4. 大山巖雄、鶴澤成一、道泰之、佐藤豊、儀武啓幸、鈴木美保、山城正司、長谷川和樹、天笠光雄。当科における下顎骨区域切除後の肩甲骨再建についての検討。第54回日本口腔外科学会 札幌 2009.10.9-11.7.
5. 赤津千絵、鶴澤成一、山根正之、大山巖雄、鈴木美保、道康之、山城正司、石井純一、岩城博、岡田憲彦、天笠光雄 中～低分化型舌扁平上皮癌の臨床的検討 第54回日本口腔外科学会総会 札幌 2009.10.9-11
6. 川俣綾、道泰之、鈴木美保、香月佑子、炭野淳、鶴澤成一、大山巖雄、柏森高、

山城正司、岡田憲彦、天笠光雄、局所制御された口腔扁平上皮癌における遠隔転移例の臨床病理学的検討。第54回日本口腔外科学会総会 札幌 2009.10.9-11

7. 鈴木美保、道泰之、炭野淳、大山巖雄、愛甲勝哉、山根正之、鶴澤成一、山城正司、石井純一、岩城博、天笠光雄 第54回日本口腔外科学会総会 札幌 2009.10.9-11

8. 道川千絵子、鶴澤成一、佐藤博章、大山巖雄、中田好美、岡田憲彦、山城正司、天笠光雄 口腔扁平上皮癌における頸部リンパ節転移と被膜外浸潤の予測に関する検討。第47回日本癌治療学会 横浜 2009.10.22-24

9. 佐藤博章、鶴澤成一、道川千絵子、中田好美、炭野淳、高橋謙一郎、園田格、大山巖雄、天笠光雄 口腔扁平上皮癌におけるFISH法による染色体不安定性評価の有用性。第28回口腔腫瘍学会総会 東京 2010.1.27-29

〔図書〕(計1件)

天笠光雄 大山巖雄 この疾患医科で診る？歯科で診る？ビスフォスフォネート剤と歯科 136-137 2010.4.1

6. 研究組織

(1)研究代表者

大山 巖雄 (OHYAMA YOSHIO)

東京医科歯科大学・歯学部附属病院・医員
研究者番号：30451975

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし