

平成21年5月8日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2005～2008

課題番号：17406027

研究課題名（和文） 口腔癌・歯原性腫瘍発生とアジア多民族遺伝子変異の調査研究

研究課題名（英文） Research Technological Study of Tumor Gene Analysis in Oral Cancer and Odontogenic Tumor for Asian People.

研究代表者

永井 教之（NAGAI NORIYUKI）

岡山大学・名誉教授

研究者番号：90085770

研究成果の概要：我国を始め、アジア各国は高齢化社会の進むなかで、頭頸部癌、口腔癌は著明な発生率の増加が予想される。アジア各国との国際共同研究を行うための調査と人的ネットワークを構築し、共通の遺伝子解析法と問題点を共有することが目的である。国際シンポジウム（300人参加）を開催した（2005年）。アジア特に中国東北部4医科大学と腫瘍バンク（手術材料の収集）設置で合意した（2006年）。環境整備のため、瀋陽に岡山大学中国事務所を設置、若年人材育成のための岡山大学双方向学位プログラム（O-NECUS）を創設した（2007年）。研究代表者が編集長を務める東アジアからの学術情報誌 Journal of Hard Tissue Biology（我国の口腔領域雑誌として初めて ISI web 採録誌、電子ジャーナル併用）をネット構築し活用することになった（2008年）。

## 交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	3,000,000	0	3,000,000
2006年度	2,800,000	0	2,800,000
2007年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2008年度	2,800,000	840,000	3,640,000
年度			
総計	11,400,000	1,680,000	13,080,000

研究分野：口腔病理学

科研費の分科・細目：歯学・形態系基礎歯科学

キーワード：国際研究者交流、多国籍、頭頸部癌、歯原性腫瘍、口腔癌、遺伝子変異、調査解析、アジア多民族

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 代表者は、過去10年間、口腔癌および歯原性腫瘍の発生に関して分子病理学的研究を病理診断業務とともに関わり、また骨再生制御の研究を行ってきた。我が国では、口腔癌は発生率2%であり、今後予想される高齢化社会の進展において、発生率が増加することが予想される。一方、アジア各国では、インド

20%、タイ14%、シンガポール8%と東南アジアに多くインドでは20万人に発生している。これらは、ビンロージュの葉、実、石膏と一緒に喫煙、人種的要因、食事などが要因とされるが、遺伝子変異の詳細は不明である。一方、歯原性腫瘍は欧米に比べ、我が国にも多く、またアフリカ諸国で多発している。愛知ガンセンターによると喫煙による遺伝子変異

に個人差がみられるとの報告(2000)もあり、人種的要因やウイルス感染などが考えられるが、遺伝子的、分子生物学的研究は未着手である。

(2)アジア民族の歯原性腫瘍・口腔癌のゲノムレベルでの研究はない。ウイルス感染症と口腔癌の病理発生との関連については各報告書により結果が一定しない。形態病理像(感染源の同定)とゲノム変化(染色体遺伝子変化)を相関させた報告はない。我々は頭頸部癌でLOHと癌抑制遺伝子(INGI)の変異が高率に発生していることを証明している(Cancer Res. 2000)。

ヒトの悪性腫瘍は、複数の癌関連遺伝子に生じた遺伝的变化が蓄積した結果生じ、さらに進展、転移を含む増悪の段階を通じてさらなる遺伝子の変化を獲得することが、これまでの約20年間にわたる世界中の研究の結果として判明してきた。それらの遺伝子は大別して癌化を積極的に推進する「癌遺伝子」と通常は癌化を抑制している「癌抑制遺伝子」の2群に分けることができる。これまでに100種を超える癌遺伝子と20種以上の癌抑制遺伝子が同定・分離されてきたが、胃癌、肺癌、口腔癌、食道癌、肝癌等わが国で依然として高い発症率を示す癌の多くにおいてその発癌や進展に関わる遺伝子異常の全体像は明確になっていない。ある試算によれば、癌に関係する遺伝子の総数は1000を超えと言われ、造血器腫瘍を例外とした多くの悪性腫瘍においてはまだ隠された遺伝子が数多く介在するものと思われる。

## 2. 研究の目的

本企画は、アジア民族の歯原性腫瘍・口腔癌・感染症・頭頸部癌・口腔悪性黒色腫・口腔病変の遺伝子解析・分子病理学的解析を目的とする。アジア各国との国際共同研究を行うための調査とネットワーク構築を行う。尚、

ヒト材料を用いる場合、倫理面での配慮が必要となることから、材料提供者への協力、同意を得るためのマニュアル作成の打ち合わせも兼ねている。このことによりアジア民族の口腔癌における、食物環境、人種差による遺伝子変異の特徴や病態及び、その治療法、特に分子標的治療法の開発に注目し、癌細胞の標的分子を同定して、特異的に標的にアタックする薬物、生薬をアジア各国から探出する。

## 3. 研究の方法

アジア各国の口腔癌大学研究者、責任者と交流し、相互理解の元に課題を抽出する。システムネットワークを構築する。

## 4. 研究成果

(1) 1年目は、9月に国際シンポジウム(International Symposium of Maxillofacial & Oral Regenerative Biology)を岡山で開催した。本シンポジウムには多数の研究者が参加し(300人)、アジア各国の口腔癌・歯原性腫瘍に関する研究の最新の知見を得ることができた。シンポジウム参加国は中国、韓国、マレーシア、インドネシア、タイ、フィリピン、インド、フランス、フィンランドであり、海外及び国内共同研究者を岡山へ招聘した。またシンポジウム時に併せて、アジア各国や日本国内の共同研究者と口腔癌・歯原性腫瘍の実態調査のためのネットワーク構築、研究打ち合わせを行った。

平成18年2月には中国医科大学の共同研究者を日本に招聘し、材料提供者の倫理面の協議、材料収集に関する討議を行った。

平成18年3月には研究代表者永井教之が中国に渡航し、中国医科大学・吉林大学・大連医科大学・ハルビン医科大学の共同研究者と本プログラムに関する合同会議を行い、材料収集法やプロトコルの作成を行った。

(2) 2年目は、代表者（永井）が岡山大学の中国東北部重点地域構想0-NECUSプログラムの企画・実施WG室長であることから、5月に中国東北部医療系4大学（大連医大、中国医大、吉林大、ハルピン医大）の頭頸部癌、歯原性腫瘍の研究者を招聘し、調査協力のためのシンポジウムを開催した。代表者は10月に訪中し4大学と大学間協定を締結すると共に、上記テーマの具体的調査、情報ネットワークの構築で合意した。

特に中国医大には岡山大学国際交流分室を19年7月に設置（代表者永井が室長に指名された）することで合意した。又、同大学に頭頸部癌、歯原性腫瘍解析センターを設置（平成19年10月）することにより、癌材料収集の中国東北部のネットワークが構築された。又北京大学口腔医学院、マレーシア・マラヤ大学歯学部もこのネットワークに参加することで合意した。各大学における倫理規定や倫理委員会設置等を調査した結果、ほとんどの大学で未整備であり、今後岡山大学方式を教示することで合意した。

一方、研究技術についてはパラフィン標本の遺伝子解析法が確立しつつあることから、アジア各国の材料解析が可能になりつつある。そこで、これらの技術を中国で実施できる設備等が備わっているかを調査した結果、若手研究者の技術研修が必要であることがわかった。

(3) 3年目は中国医大と大連医大に口腔癌の中国民族のモデル腫瘍バンクを設置するため、大連医大の肖晶教授を招聘し、打ち合わせを行い、長塚准教授を中国医大に派遣して、本研究調査団は口腔癌の腫瘍バンク設置の実務上の調査を行った。

代表者（永井）が岡山大学-中国東北部大学院連携プログラム(0-NECUSWG企画運営座長)を主導している。医療系4大学と大学間協定

を締結し、日・中の本プログラムのマニュアルを作成した。

平成19年8月、清水副学長と共に訪中し、中国医大内に岡山大学瀋陽事務所を設置した。所長に代表者（永井）が就任したことから、中国国内に於ける本研究調査の拠点が整った。事務所には中国医大が全面的に支援するため、要員を1名配置した。合わせて、頭頸部癌、歯原性腫瘍解析センター（仮称）を設置した。窓口教授として路振富口腔医学院院長が世話役になったことから拠点運営はスムーズに行えるようになった。

平成19年11月、中国医療系4大学（大連医大、中国医大、吉林大、ハルピン医大）8名の教授を学内COEの協力により招聘し、人材交流プログラムを完成させた。4大学設置の腫瘍バンクの利用法について検討した。

平成20年1月には岡山大学0-NECUSの大学院修士の第1回面接を中国で行い、優れた人材確保として将来の腫瘍バンク管理運営に必要な院生2名（双方向学位、短期留学）を大連医大と中国医大から受け入れる予定となった（平成20年10月入学、平成21年3月渡日）。

腫瘍バンクの材料として、新鮮材料と共にパラフィン標本から遺伝子解析法が完成し、学会発表、論文発表が別紙の如く行われた。中国共同研究者への技術移転が可能になりつつある。

(4) 4年目は最終年度として、腫瘍バンクを設置し、報告書を作成するため、2008年7月に代表者は大連医大、中国医大（瀋陽）へ出張し、各大学の担当者と最終打ち合わせを行うと共に、同年7月、大連医大より3名の教授（海外協力者）を招聘し、打ち合わせを行った。

研究代表者が創設主導した、岡山大学-中国東北部大学院連携プログラムにより短期留学生（12名）のうち、大連医大の1名の院

生が本研究のため派遣され、プロトコルを完成していくことになった。

一方、研究成果のグローバルな情報発信については、永井代表者が編集長である Journal of Hard Tissue Biology (英文年3回、電子ジャーナル併用) が vol. 17(1) 2008 年より、歯科医学分野で初めて Science Citation Index Expanded (Thomson Scientific) に採用され東アジアからの情報発信ネットを構築することになった。又、代表者は全中国口腔科学研究者が参加する中国実用口腔科雑誌 Chinese Journal of Practical Stomatology (編集長主幹 路振富教授、発行部数 1000) の国際編集委員となり、日中の科学技術成果発展交流のネットワークを構築することになった。

本年は4年間の研究成果、調査をとりまとめると共に、研究代表者が指導した8名の国費留学生(院生)が研修を修了し、Journal of Hard Tissue Biologyの編集委員として全世界の研究室で更にネットワークを発展させる副次的な成果も得られた。

#### (5) 本調査の今後の展開

アジア頭頸部癌、口腔癌、歯原性腫瘍の遺伝子変異解析研究は、研究代表者の永井が2008年3月に定年退職したことから、共同研究者の長塚仁教授が引き継ぐことになった。又、岡山大学-中国東北部大学院生交流プログラム(O-NECUS)により大連医大より院生1名を受け入れ、プロトコルを完成させる。

研究代表者、永井岡大名誉教授は学校法人本山学園、インターナショナル岡山歯科衛生専門学校校長の傍ら、ISI採録Journal of Hard Tissue Biologyの編集長として、メンバー会員制のネット機構(NPO法人を含む)を立ち上げ、国際誌(インパクトファクター)を目指すことになった。JHTB雑誌は日本、東アジアからの情報発信のため、編集業務に永井研究

代表者が大学院生として指導した世界で研究者として活動する元国費留学生、ポスドクらが協力することになった。

#### 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6件)

①Gunduz E, Gunduz M, Beder L, Nagatsuka H, Fukushima K, Sutcu R, Delibas N, Yamanaka N, Shimizu K, Nagai N. Downregulation of TESTIN and its association with cancer history and a tendency toward poor survival in head and neck squamous cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 135(3), 254-260, 2009, 査読有

②Lefevre M, Gunduz M, Nagatsuka H, Gunduz E, Al Sheikh Ali M, Beder L, Fukushima K, Yamanaka N, Shimizu K, Nagai N. Fine deletion analysis of 1p36 chromosomal region in oral squamous cell carcinomas. J Oral Pathol Med, 38(1), 94-98, 2009, 査読有

③Al Sheikh Ali M, Gunduz M, Gunduz E, Tamamura R, Beder L, Tominaga S, Onoda T, Yamanaka N, Grenman R, Shimizu K, Nagai N, Nagatsuka H. Lack of B-RAF mutations in head and neck squamous cell carcinoma. Folia Biol (Praha), 54(5), 157-161, 2008, 査読有

④Gunduz M, Gunduz E, Rivera RS, Nagatsuka H. The inhibitor of growth (ING) gene family: potential role in cancer therapy. Curr Cancer Drug Targets, 8(4), 275-284, 2008, 査読有

⑤Cengiz B, Gunduz M, Nagatsuka H, Beder L, Gunduz E, Tamamura R, Mahmut N, Fukushima K, Ali MA, Naomoto Y, Shimizu K, Nagai N.

Fine deletion mapping of chromosome 2q21-37 shows three preferentially deleted regions in oral cancer. Oral Oncol, 43(3), 241-247, 2007, 査読有

⑥ Tsujigiwa H, Nagatsuka H, Han PP, Gunduz M, Siar CH, Oida S and Nagai N. Analysis of amelogenin gene (AMGX, AMGY) expression in ameloblastoma. Oral Oncol, 41(8), 843-850, 2005, 査読有

[学会発表] (計3件)

① M. Gunduz, CLINICAL SIGNIFICANCE OF TESTIN EXPRESSION IN HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMAS, 7th International Conference on Head and Neck Cancer, July 21, 2008, San Francisco

② 長塚仁、口腔悪性黒色腫におけるKIT遺伝子機能獲得型突然変異とc-kit蛋白発現、第97回日本病理学会総会、平成20年5月16日、石川

③ Gunduz M, The Role of EGFR Pathway in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas, 98th annual meeting of AACR, April 14-18, 2007, Los Angeles

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

永井 教之 (NAGAI NORIYUKI)

岡山大学・名誉教授

研究者番号：90085770

### (2) 研究分担者

長塚 仁 (NAGATSUKA HITOSHI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：70237535

Mehmet Gunduz (MEMETTO GUNDEUZU)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：70333507

玉村 亮 (TAMAMURA RYO)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：00403494

河原 研二 (KAWAHARA KENJI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：50076113

瀬津 弘順 (SETSU KOHJUN)

徳島文理大学・薬学部・教授

研究者番号：90116468

辻極 秀次 (TUJIGIWA HIDEZUGU)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：70335628

### (3) 連携研究者

なし

### (4) 研究協力者

路 振富

中国医科大学・口腔医学院・教授

肖 晶

大連医科大学・口腔医学院・教授

Chong Huat Siar

マラヤ大学・歯学部・教授

高 文信

吉林大学・口腔医学院・教授

焦 曉輝

ハルビン医科大学・口腔医学院・教授

李 鉄軍

北京大学・教授

阮 正雄

台北医科大学・助教授