

自己評価報告書

平成 23 年 3 月 31 日現在

機関番号：13101
研究種目：基盤研究 (B)
研究期間：2008～2011
課題番号：20406029
研究課題名 (和文) 東アジア地域における口腔粘膜表在性癌に関する比較分子病理疫学的研究
研究課題名 (英文) Comparison molecular pathological and epidemiological research on oral superficial carcinoma in East Asian region
研究代表者
程 瑠 (CHENG JUN)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号：40207460

研究分野：口腔病理学

科研費の分科・細目：7401

キーワード：口腔がん・表在性癌・発症機構・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。近年わが国だけではなく、高齢化にともなって口腔癌が増加傾向にあるが、その組織型は古典的な浸潤性高分化型扁平上皮癌だけでなく、口腔内多発性で粘膜表在性の非浸潤性扁平上皮癌が増加しているのが特徴で、われわれはこのタイプを<表在性癌>とよんでいる。しかし、現在まで詳細な疫学的調査は実施されておらず、新しいタイプの口腔癌発生の実態とその背景要因も特定できていない。このように口腔がんの発生は、社会、地域、民族等に特異的であるが、各々に特異的な口腔がんの発生機構は共通であるのか、個々に異なるのかは不明である。以上の口腔粘膜表在性癌の発生状況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は計画された。そこで、第一は、日本・中国・ミャンマー等の東アジア地域における口腔癌およびその前癌病変の発生状況を概観し、その組織型を確認するとともに患者の口腔衛生状態を把握することで、近年日本で増加している表在性癌が東アジア地域でも独立疾患概念としてとらえるかどうかを明確にしたい。第二は、同地域の口腔粘膜表在性癌の外科摘出材料のパラフィン包埋ブロックを各地の共同研究者の協力によって収集・借用し、パラフィン切片より DNA を抽出して、ウィルス・真菌等の感染状況ならびに遺伝子多様性を解析し、地域間で比較検討することである。この二方向からの解析によって、従来強調されてきたタバコ習慣のほかに、歯科医療レベルや感染を含む口腔衛生状態ならびに遺伝的背景がどのように口腔癌発生の危険要因になって

いるのかを明らかにしたい。

2. 研究の進捗状況

(1) 症例収集と疫学調査：口腔粘膜表在性癌症例の症例抽出を、日本側の研究分担者朔がインドネシア、丸山および代表者の程が中国河北医科大学に出張して、現地共同研究者とともに組織標本を検鏡して詳細を討議し、表在性癌の組織像にある程度の共通認識をもち、症例収集を進めはじめ、その後、日本側の研究代表者および分担者が北京に出張して研究成果の一部を発表した際に、共同研究者の中国四川大学の呉博士とともに、収集された症例を検鏡して討議し、共通認識を得て、さらに症例収集を依頼した。また、呉博士は新潟大学に出張し、収集された症例について、組織標本を検鏡して詳細を討議し、表在性癌の組織像や、古典的な高分化型浸潤癌との鑑別要点などについて、ある程度の共通認識を確立した。その表在性扁平上皮癌の共通基準をもとにさらに症例を収集し、必要事項の調査を依頼した。このほかミャンマー国立医学研究所のミン部長に依頼して引き続き症例を抽出作業中で、来年度に共同での組織標本の検鏡と検討を予定している。このほか、タイ国バンコック市チュラロンコン大学のソムスリ博士と症例収集について協議してきたが、同市での政情不安状況から訪問ならびに協議を停止せざるをえない状況である。

(2) 口腔粘膜表在性癌の病理組織学的検討：収集した範囲の表在性癌症例について、借用したパラフィンブロックから連続切片を作製し、病理組織学的に再検討するとともに、これまでにわれわれが開発したパールカン等の細胞外基質分子とそれらの細胞膜受容体インテグリン $\beta 1$ 鎖とディストログリカン

の上皮層内発現様式、血管増殖因子(VEGF)、上皮増殖因子(KGF)、細胞骨格ケラチン K13、K17、K10、K19 分子の発現様式、上皮内血管配置、Ki-67 を指標とした細胞周期を免疫組織化学的に決定し、悪性病変で K17 出現と K13 消失とが対比的に生じること、VEGF・ポドプラニン発現細胞の重層化が悪性指標となりうることを明らかにした。さらに、これらのパラフィン切片作製時に生じる皺予防対策を検討し、酢酸に効果があることをしめした。

(3) 口腔粘膜表在性癌に関する分子病理学的実験：口腔粘膜表在性癌症例のパラフィン切片より二層性の特性の明らかな症例については、レーザー微小切片法により、二層の上下層を区別して DNA を抽出してポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 法によってがん関連遺伝子増幅をおこなった。二層性下半層細胞におけるカドヘリン発現の低下が同遺伝子プロモータのメチル化による可能性をしめした。

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、少なくとも中国、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。

5. 代表的な研究成果

[雑誌論文] (計 19 件)

- ① Mikami T, Cheng J, Maruyama S, Kobayashi T, Funayama A, Yamazaki M, Adeola HA, Wu L, Shingaki S, Siato C, Saku T. Emergence of keratin 17 vs. loss of keratin 13: Their reciprocal immunohistochemical

profiles in oral carcinoma in situ. *Oral Oncology* 47: in press, (2011). 査読有 DOI:10.1016/j.oral-oncology.2011.03.015.

- ② Funayama A, Cheng J, Maruyama S, Yamazaki M, Kobayashi T, Syafriadi M, Kundu S, Shingaki S, Saito C, Saku T. Enhanced expression of podoplanin in oral carcinoma in situ and squamous cell carcinomas. *Pathobiology* 78: in press, (2011). 査読有 DOI: 10.1159/000324926.
- ③ Alvarado CG, Maruyama S, Cheng J, Ida-Yonemochi H, Kobayashi T, Yamazaki M, Takagi R, Saku T. Nuclear translocation of β -catenin synchronized with loss of E-cadherin in oral epithelial dysplasia with a characteristic two-phase appearance. *Histopathology* 58: in press, (2011). 査読有
- ④ Ahsan MS, Yamazaki M, Maruyama S, Kobayashi T, Ida-Yonemochi H, Hasegawa M, Adeola HA, Cheng J, Saku T. Differential expression of perlecan receptors, α -dystroglycan and integrin β 1, before and after invasion of oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 40: in press, (2011). 査読有 DOI:10.1111/j.1600-0714.2010.00990.x.
- ⑤ Oo HN, Myint YY, Maung CN, Oo PS, Cheng J, Maruyama S, Yamazaki M, Yagi M, Sawair FA, Saku T. Oral cancer in Myanmar: a preliminary survey based on hospital-based cancer registries. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 40: 20-26, (2011). 査読有
- ⑥ 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 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

[学会発表] (計 23 件)

- ① Hasegawa M, Cheng J, Maruyama S, Yamazaki M, Saku T. Perlecan-binding growth factors in oral superficial carcinoma. 15th Biennial Congress of the International Association of Oral Pathologists, August 16-20, 2010. Seoul, Korea.
- ② Saku T. New tissue architecture of oral carcinoma in-situ characterized by intraepithelial stroma and intraepithelial blood vessels. 4th Biennial Meeting of the Asian Society of Oral and Maxillofacial Pathology, November 6-7, 2009. Beijing, China.