

第 298 回松本歯科大学大学院セミナー

日 時: 2014 年 10 月 29 日(水) 17 時 30 分~19 時 00 分

場 所: 実習館 2 階 総合歯科医学研究所セミナールーム

演 者: 田沼 順一 氏 (朝日大学歯学部口腔病態医療学講座)

口腔病理学分野・主任教授)

タイトル: 舌癌モデル動物を用いた発癌のメカニズムの解明

口腔癌は世界的に増加傾向にあり、欧米諸国では、臓器別がん頻度で第 6 位を占めるに至っている。その発生機序・予防・治療の基礎的な理解には適切な動物モデルが必須である。我々は化学発がん剤 4NQO によるラット舌癌モデルを確立し、それらを用いて舌癌高感受性 DA ラットと低感受性 WF ラットが存在することを見出し、これら 2 系統の遺伝解析により、舌癌感受性は多くの遺伝子の多型で規定される Polygenic trait であり、発がん過程に伴い、これらの遺伝子座における高頻度の LOH と Epigenetic な変異が起こることを明らかにしてきた (*Cancer Res* 1998, *Cancer Sci* 2001, *Int J Cancer* 2002, *Cancer Res* 2003, *Cancer* 2007)。このような一連の研究により、舌癌の発生・進展・浸潤や転移等に関連する遺伝子群を同定し、舌癌の発がんメカニズムを解明する目的で分子生物学的な理解を深めてきた。

特に我々が注目した *FGFR4* (*Oncology Rep* 2010) は、細胞周期や細胞増殖に関与するチロシンキナーゼ型の受容体で、Gly388Arg の SNP と TP53 の変異が、舌癌の予後と関連することを報告している。つまり増殖因子受容体の SNP が、癌の予後・治療効果に大きな影響を与えることが示された。また *PTHrP* (*Oncology Rep* 2014) は骨転移に関連することは知られていたが、我々が新規に見出した 3 つの SNPs 変異が、舌癌の進展と増悪に関連する Cancer modifier gene であることを、我々が開発・作成した舌癌モデルのスピード・コンジェニックラットを用いて、mRNA・タンパク質の発現および *in silico* などの機能解析から、発がん関連遺伝子の 1 つであることを示すことができた。これら 2 つの遺伝子のヒト口腔癌における関与についても鋭意検索を進めているところである。

さらに上に述べたラット舌癌モデルを用いて、RNA 結合タンパク質 hnRNPK の発現がヒト口腔前癌病変である白板症にみられる上皮異形成を同定するのに優れたマーカーであることを示すことができた (*Cancer* 2015)。したがって、ヒトの口腔癌解析にも有用な知見を与えると考え、今回これら一連の研究結果と併せて報告する。