

## 口腔がんの発生と浸潤・転移

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 病態生化学分野  
渡部 徹郎

世界で 6 番目に多いがんである頭頸部がんの中で最も多い口腔がんは、本国においてはがん全体の 1~3% を占める「人口 10 万人あたり 6 例未満の希少がん」のひとつであるが、死亡率は 35% で国内では 12 番目に多い (2016 年)。ほとんど全ての口腔がんでは外科療法が中心となっているが、術後の嚥下機能、審美性などに多大な影響を及ぼすことが多く、口腔がん患者の Quality of life (QOL) の低下は深刻な問題である。このような観点からもがんの本態を解明することで革新的な早期診断法・新規分子標的薬・新規医療技術の開発により拡大手術を回避することは喫緊の課題である。

口腔がんの発生原因には遺伝的要因と環境要因の二つが重要である。環境要因については、たばこやアルコールなどの発がん物質への暴露、虫歯や不適切義歯などの口腔粘膜の機械的刺激に加えて、ヒトパピローマウイルス (HPV3) の感染 (頭頸部がんの 15%) が知られている。HPV 陽性の症例は比較的予後が良い一方、HPV 陰性の症例は予後不良である。殆どの HPV 陰性の症例でがん抑制遺伝子 TP53 (p53) の変異がみられるものの、p53 の変異だけでは頭頸部がんは発症しないことから、他の分子の変異が関与すると考えられている。HPV 陰性の頭頸部がんにみられる p53 以外の分子異常としては、これまでに PTEN/PI3K、FAT1、EGFR などの遺伝子変異があることが、がん患者の臨床検体を用いたゲノムワイド関連解析 (genome wide associated study: GWAS) やマウスモデルを用いた基礎研究の結果から分かってきたが、こうした解析において本国の研究者が果たしてきた役割は大きい (1)。

口腔がんにおいては早期から頸部リンパ節に転移して急速に進行する悪性度の高いものがあり、肺や肝臓などの遠隔臓器への転移が口腔がんによる死亡の原因となることが多い。口腔がんの大部分は、口腔内または舌の扁平上皮細胞から発生する扁平上皮がんであることから、口腔がん細胞が転移をするにあたっては、がん細胞が上皮間葉移行 (EMT: Epithelial-to-Mesenchymal Transition) を起こすことで細胞間接着性が低下し、運動・浸潤能を獲得することが必要であると考えられている。この EMT はがん微小環境における transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) などの液性因子により誘導されることが、国内の複数のグループにより報告されている (2) (3)。

本研究テーマに関する国内外の動向を検討するために、Scopus を用いて、2015 年以降の口腔がんの転移に関する研究論文を検索し、国際比較を行った (図)。その結果、抽出された合計 207 報のトップ 10% 論文の中で日本は世界第 5 位で世界 1 位の中国などに立ち遅れていることが明らかとなった。ただ、トップ 5 の国はアジア諸国が多く、口腔がん研究ではヨーロッパ諸国と比較して日本が優位に立っていることは特筆すべきであろう (4)。海外の同テーマにおける論文は希少がんである口腔がんの臨床検体を数多く収集し解析しているものが見られ、国を挙げて、そして国際ネットワークを通じた共同研究の成果であることが推察される。今後、日本が本研究テーマで国際的に質の高い研究力を維持するためには、多施設での共同研究の推進とバイオバンクの構築・活用による希少がんである口腔がん臨床検体数の拡充や、single cell RNA sequencing などの最先端技術や大規模前臨床試験に必要な研究資金の確保が必要となる。さらに基礎研究で非臨床 POC を取得した創薬シーズを医薬品開発のために企

業へ導出するためには、シームレスな支援が必要であるが、今後 AMED によって設置された創薬支援ネットワークなどを積極的に活用していくことが重要である。

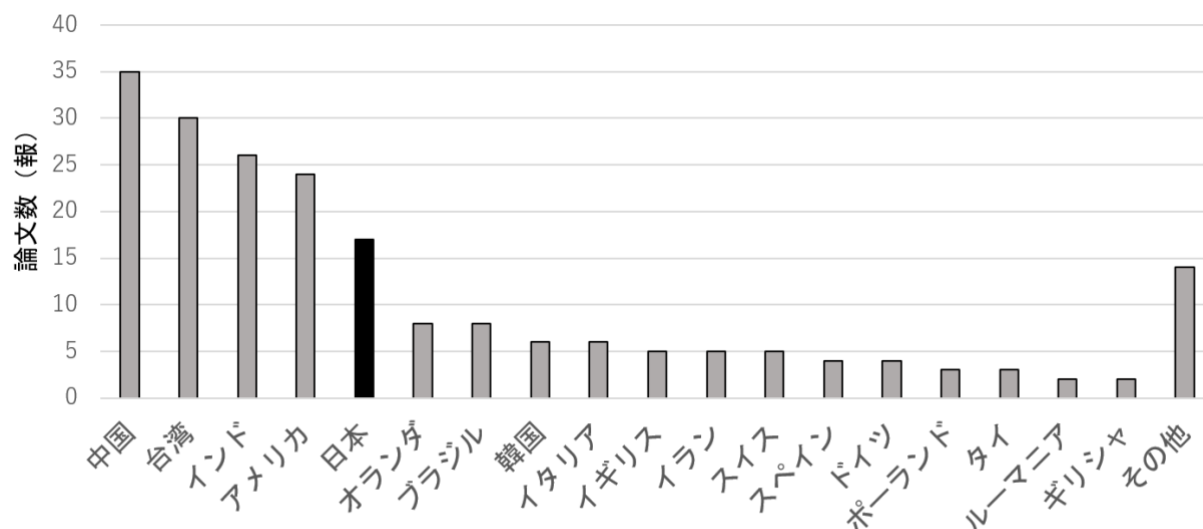


図 口腔がんの転移に関する研究を行ったトップ10%論文数の国別比較 (2015~2020年)  
(「その他」は1報発表している国)

利益相反なし

## 参考文献

- [1] Oikawa et al. Cancer Sci. 108(2):256-266, 2017 (IF:6.51, 被引用回数 17)
- [2] Omori et al. Science Advances. 2020 6(12):eaay3324, 2020 (IF 13, 被引用回数 46)
- [3] Hino et al. J Biochem. 159(6):631-40, 2016 (IF 3, 被引用回数 25)
- [4] Takahashi et al. J Biol Chem. 295(36):12559-12572, 2020 (IF 5, 被引用回数 12)