

研究成果報告書の概要

講座等名	耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座	事業推進者名	岩井 大
所属部門	がん部門		
分担研究課題	唾液腺良性腫瘍のがん化のメカニズムの解明		
キーワード	唾液腺腫瘍、悪性化、多段階発がん、遺伝子変異、がんゲノム		
講座内の本プロジェクト参加研究者数	4 名		
<p>研究組織（本プロジェクトに参加する研究者、大学院生等のリストおよびそれぞれの役割）</p> <p>岩井大（教授）： 研究統括者 神田晃（講師）： 実務責任者（研究計画の立案） Bui Van Dan（大学院4年生）： 動物実験 鈴木健介（大学院2年生）： ヒトサンプルを用いた検討と動物実験</p>			
<p>研究成果の概要（平成29・30年度の研究成果について）</p> <p>唾液腺腫瘍の多くが良性腫瘍であるが、多形腺腫の10%程度が悪性化することが知られており、悪性化のメカニズムの解明と新しい腫瘍マーカーの検索が急務となっている。良性腫瘍から悪性化のメカニズムに関しては、多段階発癌説や癌幹細胞仮説などのメカニズムの存在が推察される。悪性化した多形腺腫の病理組織標本内には、正常細胞、良性腫瘍細胞、がん細胞が混在しているため、腺腫の悪性化メカニズム解明や新しい腫瘍マーカーの発見とその臨床応用につながることを期待される。</p> <p>そこで、本研究では、図1に示すように悪性化した唾液腺腫瘍のパラフィン切片からレーザーキャプチャーマイクロダイセクション法（LCM）を用いて、同一の患者の腫瘍内の各組織からDNAを採取し、次世代シーケンサを用いた変異スクリーニングをおこなった（6症例x3=18サンプル）。DNAは、すでにDNAチップ社で解析されており、現在、バイオインフォマティクスと共に結果を解析中である。今後、解析結果をまとめ、論文を作成する予定である。</p> <p>一方、動物実験に関しては、APC（adenomatous polyposis coli）遺伝子の変異を持つマウス（APC^{min}/+マウス）では、大腸腺腫から大腸がんを発症することが知られている。さらに、APCと他のがん抑制遺伝子であるPTENとダブルコンディショナルノックアウトマウスでは、唾液腺腫瘍が誘導される。そこで、我々は、多段階発がん説を証明するためのより自然誘導法としてAPC^{min}/+マウスに発がん物質（TPAやDMBA）を唾液腺に注入し作製する考えに至り、検討したところ、図2に示すような新規唾液腺がんモデルの樹立に成功した。今後、LCMを用いてこの唾液腺がん混在する各組織からDNAを採取し、発がん物質がどのがん抑制遺伝子の変異を誘導したかを検討する予定である。</p> <p>また、ヒト唾液腺良性培養細胞に対しても同様に発がん物質で処理し、新しい<i>in vitro</i>のがん化モデルの作製を試みる。</p>			

