

■アップデートシンポジウム 14 (US14)

日時：9月6日(土) 15:00～16:30

会場：F会場(会議場3階 32会議室)

座長：片瀬 直樹(長大 院医歯薬 口腔病理)

石丸 直澄(科学大・院医歯 口腔病理)

「口腔病理学領域における研究のダイバーシティ」

15:00～15:03

オーバービュー 座長

15:03～15:21

US14-1 「中分子創薬による口腔癌制御を目指して」

片瀬 直樹¹(¹ 長大 院医歯薬 口腔病理)

一般にがんは種々のがん関連遺伝子のgenetic/epigeneticな変化の結果として発生する。ヒトゲノムの解読から次世代シーケンサー等の技術の進歩に伴い、がんの分子基盤が明らかになり、それに基づく治療法の開発と実装が行われている。その一方で、口腔癌(口腔扁平上皮癌)については特異的な標的分子についての理解が進んでおらず、その恩恵を十分に享受できていない。

口腔癌の治療は依然手術療法と化学療法が中心であり、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤の効果も症例によっては効果が十分ではなく、生存率の改善にはいまだ課題が残る。また、手術による患者のQOL低下も問題である。

このような背景から、口腔癌の分子基盤の理解、癌で特異的に発現する分子の同定とこれを標的とした新規治療法開発が求められている。我々はそのような分子の候補としてDKK3を同定した。DKK3は口腔癌・頭頸部癌で特異的に発現が高く、腫瘍の増殖や浸潤を促進するが、今回我々はDKK3の機能を抑制する相補性ペプチドの開発に成功し、実装を目指して研究を続けている。

また、我々はbioinformaticsの技術を応用することにより、口腔癌のみならずあらゆる癌において、新規の標的分子の洗い出しから標的分子に対するペプチドの合成までをシームレスに行える体制を構築した。本発表では中分子創薬による癌制御の社会実装の可能性について報告する。

15:21～15:39

US14-2 「病理組織と病態モデル解析による壊死性唾液腺化生の病因検討」

吉本 尚平^{1,2}(¹ 福歯大 病態構造、² 福歯大 口腔医学研究セ)

壊死性唾液腺化生(Necrotizing sialometaplasia: NSM)は、主に口腔粘膜下の小唾液腺に発生する非腫瘍性病変であり、2024年改訂の頭頸部腫瘍WHO分類では、新たに非腫瘍性疾患として項目化された。臨床的には比較的大きな潰瘍性病変として出現し、病理組織学的には腺房の壊死および唾液腺導管の顕著な扁平上皮化生を呈することから、悪性腫瘍との鑑別が重要な課題となる。従来、NSMの発症には外傷などに伴う虚血・低酸素状態が関与すると推察されていたが、その病因に関する分子・細胞レベルでの詳細な検討は乏し

かった。本研究では、NSM組織に対する遺伝子発現解析およびマウス唾液腺オルガノイドモデルを用いた実験病理学的解析により、その病因の解明を試みた。解析の結果、NSM病変の周囲微小環境におけるTGF- β 3の発現亢進が、扁平上皮化生の誘導に関与している可能性が示唆された。また、NSM初期における低酸素状態が、唾液腺組織の壊死と形質転換のトリガーとなることも明らかとなった。本発表では、これらの結果に加えて、唾液腺オルガノイドを用いた新たな機能的・組織学的解析法についても紹介する。

15:39 ~ 15:57

US14-3 「新規 YAP シグナル下流因子による上皮間葉転換を介する口腔癌進展機序の解明」

長谷川 佳那¹、藤井 慎介^{1,2}、清島 保¹(¹ 九大 院歯 口腔病理、² 九大 院歯 DDR 研究セ)

悪性腫瘍では上皮間葉転換 (EMT) が生じ、転移が促進するとされる。一方、EMTを標的とする有効な抗癌剤は未だ開発されていない。私共は口腔癌 (9割が口腔扁平上皮癌: OSCC) の治療標的となる分子を同定するために、YAPシグナルに注目し、基礎研究を行ってきた。OSCCは病理組織学的に上皮性異形成、上皮内癌からEMTを生じ間質へと浸潤するとされる。私共は最近、YAPシグナルが上皮内癌からすでに活性化していることを見出し、細胞株を用いた独自のスクリーニング実験系からYAPの新規標的因子として微小管結合タンパクcytoskeleton associated protein 2 (CKAP2) を同定した。しかし、OSCCにおけるCKAP2の発現およ

び機能は不明であり、本研究ではOSCCにおいてCKAP2がEMTに与える影響について検討することを目的とした。

CKAP2の発現はEMTマーカーであるVimentinおよびE-cadherinの発現を制御し、遊走能を促進した。更にCKAP2はYAPシグナルの下流で、 α -tubulinのアセチル化およびAKTの活性化を介してEMTに関与することが示唆された。最後に、CKAP2は免疫組織学的にOSCCの腫瘍部においてYAPと高発現していた。本シンポジウムでは、新規YAP下流因子による口腔癌進展機序の解明について紹介する。

15:57 ~ 16:15

US14-4 「歯周炎による NASH 病態進行のメカニズムと治療戦略」

古庄 寿子¹(¹ 広大 院医系科学 口腔顎顔面病理病態)

非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の病態進行には複数の因子が関与し、肝硬変・肝癌など重篤な疾患へと進行するため、リスク因子の解明と、それに基づく進行予防や治療が重要である。一方、歯周炎は世界的に頻度の高い感染症で、心疾患、糖尿病などの全身疾患のリスク因子となる。本発表では歯周炎によるNASH病態進行のメカニズムとそれに基づく治療戦略について我々の知見を供覧する。

高脂肪食誘導脂肪肝マウスに主な歯周病原細菌 *P.gingivalis* (*P. g.*) を歯性感染させたマウスモデルを用い、*P. g.* が肝に移行感染し、炎症や線維化を増悪させることを確認した。実際に、NASH患者の肝生検組織で *P. g.* 感染が顕著な症例は強い線維化を伴ってい

た。肝構成細胞を用いた感染実験では、*P. g.* の産生する酵素ジンジパインが肝細胞や肝星細胞のPAR2受容体を活性化し、TGF β 産生を誘導することで、肝星細胞を活性化し、線維化を促進すること、また、ジンジパイン抑制剤は肝星細胞の活性化を抑制することを見出した。更に、マウスモデルへのジンジパイン阻害剤投与は *P. g.* 歯性感染による肝線維化や炎症を有意に抑制した。ジンジパインは、*P. g.* の生存増殖に必須の酵素で、その阻害は *P. g.* 除菌に繋がる可能性もある。以上、歯周炎治療に加えジンジパイン阻害剤による肝臓に移行感染した *P. g.* の除菌とNASH病態進行抑制が将来的に新たなNASH治療戦略の一つとなる可能性がある。

16:15 ~ 16:30

US14-5 「パラフィン包埋標本でできる病理解析 Up To Date」

廣瀬 勝俊^{1,2,3}(¹ 阪大 院歯 口腔病理、² 阪大 院医 法医、³ 阪大 感染症総合教育研究拠点)

ホルマリン固定パラフィン包埋 (formalin-fixed paraffin-embedded: FFPE) ブロックは病理診断において標準的に用いられる検体保存手法であり、HE染色、特殊染色、免疫組織化学染色などによる形態学的評価

に広く利用されている。ただし、FFPEブロックの作製過程においてDNAやRNAの分解・断片化が生じるため、分子病理学的解析に用いる試料としては多くの制約があった。近年、次世代シーケンサー (next-generation

sequencing : NGS) を用いた解析技術の進歩により、FFPEブロックからでも高精度な分子解析が可能となってきた。これにより、DNAの遺伝子異常解析や、RNA発現をみる空間的トランスクリプトーム解析などへの応用が急速に拡大している。実臨床において蓄積された膨大な数のFFPEブロックライブラリーに対し、詳細な臨床病理情報や長期予後データと照合したデータ駆動型の探索研究を行うことで、疾患の分子基盤の解明や

バイオマーカーの同定、予防・診断・治療における新たな知見の創出が期待される。病理医が顕微鏡を見ながら、日頃知りたいと考えていた「個々の病変の発生に関わる原因や背景」を明らかにすることも可能となっている。

本講演では、FFPEブロックを基盤とした最先端の病理解析技術と、それを応用した血管疾患研究の具体的な事例について紹介する。