

■アップデートシンポジウム 7 (US7)

日時：9月6日(土) 9:00～10:30

会場：D会場(会議場2階 21会議室)

座長：犬伏 俊博(阪大 院歯 矯正)

工藤 保誠(徳大 院医歯薬 口腔生命)

「歯科におけるゲノム医療を考える」

9:00～9:05

オーバービュー 座長

9:05～9:20

US7-1 「口腔がんにおけるゲノム医療 ～個別化治療への道～」

工藤 保誠¹

(1 徳大 院医歯薬 口腔生命)

口腔がんは、喫煙や飲酒、ヒトパピローマウイルス(HPV)感染などが主なリスク因子とされており、近年その発症率が増加している。従来は手術、放射線療法、化学療法が主な治療法とされてきたが、今後はゲノム医療が口腔がん治療において重要な役割を果たすと期待されている。口腔がんでは、TP53、CDKN2A、FAT1などの遺伝子変異が高頻度に認められている。私たちは、これらの変異を模倣したノックインマウスを作製し、口腔がんの発生におけるそれぞれの遺伝子の役割を解析している。近年では、遺伝子異常に基づいた分子標的治療薬の開発が進んでおり、従来の抗がん剤に比べて正常細胞への影響を抑え、副作用を軽減できる治療法として注目されている。実際に、口腔がんにおいてもEGFR(上皮増殖因子受容体)を標的としたセツキシ

マブや、免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブが承認されている。しかし、これらの薬剤は副作用や効果の個人差といった課題があり、現在のところ第一選択薬とはなっていない。より効果的かつ安全な治療法の実現に向けて、さらなる改良が求められている。私たちは現在、複数の口腔がん由来するシングルセルRNAシークエンスデータを用いた大規模な統合解析を行い、精緻で高解像度なクラスタリングにより、遺伝子発現パターンに基づくサブタイプ分類を試みている。そして、その分類に応じた治療標的の同定を進めている。本講演では、口腔がんのゲノム医療の現状と課題、さらに今後の新たなアプローチと未来の展望について紹介する。

9:20～9:35

US7-2 「口腔癌に対するがん治療用ウイルスによる低侵襲治療の開発」

内橋 俊大¹、須河内 昭成^{1,2}、田中 晋¹、藤堂 具紀³(1 阪大 院歯 口外1、² 阪大 医病 歯科治療室、³ 東大 医科研 先端がん)

口腔癌治療においては、手術による大きな侵襲は、患者のQOLの著しい低下をきたす可能性があり、また頸部リンパ節転移の制御は、口腔癌患者の予後を大きく左右する因子である。すなわち、侵襲が少なく、頸部リンパ節転移に有効な治療法の実現が求められている。人為的三重変異を有するがん治療用HSV-1であるG47Δは、藤堂らにより世界で初めて作製された、膠芽腫に対するウイルス療法治療薬であり、日本で初めて承認されたがん治療用ウイルス製剤である。我々はG47Δが、種々のマウスモデルにおいて、原発巣投与の後にウイルスのリンパ節へ移行により転移巣に感染

する性質により、頸部リンパ節転移に非常に有効であり、かつ安全であること報告してきた。G47Δと同等の効果を持つT-01は、種々の遺伝子の挿入が可能であり、免疫刺激因子を発現させることでさらに強力な抗腫瘍効果の獲得を目指すことができる。この手法にて作成した、T-mfIL-12やT-B7-1は、それぞれマウスIL-12および可溶性B7-1を腫瘍細胞に感染時に発現する。マウス肺扁平上皮癌細胞であるKLN205-MUC1細胞を用いたマウス舌癌頸部リンパ節転移モデルを用いた実験において、T-mfIL-12を舌腫瘍に投与すると、T-01と比して有意に頸部リンパ節転移を抑制した。また、T-B7-1

も同様に、それ自体でもT-01と比較し、頸部リンパ節転移抑制効果を示したが、免疫チェックポイント阻害剤である抗CTLA-4抗体を併用すると、mock+Isotype control投与群が60日以内に全て死亡するのに対して、80日以上全匹生存した。免疫チェックポイント阻害剤は近年口腔癌治療において切除不能再発進行癌に対し

での治療薬として一定の効果を得ている。第三世代がん治療HSV-1を用いた口腔癌治療は低侵襲かつ極めて有効な治療法となり得ると同時に、免疫チェックポイント阻害剤と併用することで、その効果がさらに増強することが期待される。

9:35 ~ 9:50

US7-3 「罹患臓器における T細胞のシングルセル解析から読み解く口腔癌と自己免疫疾患の病態」

前原 隆^{1,2}、川野 真太郎¹

(¹九大 院歯 顎顔面腫瘍制御、²九大 院歯 DDR 研究セ)

昨今、がんや自己免疫疾患は増加の一途をたどっており、社会的にも免疫学への関心が非常に高まっている。免疫系は本来、自己と非自己を識別し、自己を攻撃しない「免疫寛容」を維持する仕組みである。しかし、獲得免疫系の中心であるT細胞が自己細胞を非自己と誤認すると、正常組織が攻撃され、自己免疫疾患が生じる。一方で、がん免疫においては、このような自己反応性T細胞が、自己由来であるがん細胞を排除する役割を担うため、この免疫応答の詳細な理解が重要となる。

我々は、口腔癌や口腔領域に発症する自己免疫疾患（シェーグレン症候群やIgG4関連疾患）の罹患臓器に浸潤するT細胞やB細胞に着目し、シングルセル遺伝子発現解析により、その病態解明と新規治療標的の探

索を進めてきた。特にIgG4関連疾患と口腔扁平上皮癌（OSCC）において、T細胞の遺伝子発現やT細胞受容体（TCR）のクローナリティ解析（特定抗原を認識するクローンT細胞の存在割合の分析）を行い、特定のT細胞集団の増殖や分化を明らかにしている（J Allergy Clin Immunol. 2024 Koga R. *et al*）。また、標準治療後に再発や転移が生じると制御が困難となるOSCCでは、腫瘍微小環境における自己反応性T細胞を中心とした腫瘍免疫応答の解明が、新たな分子標的薬の開発に結びつくと期待される。そこで本講演では、これまで我々が明らかにしてきた自己免疫疾患およびOSCCの罹患臓器に浸潤するT細胞に関する研究成果を紹介する。

9:50 ~ 10:05

US7-4 「口腔微生物叢情報の個別化医療への活用に向けて」

竹下 徹¹、影山 伸哉¹

(¹九大 院歯 口腔予防)

口腔には膨大な数および種類の微生物が常在微生物叢を構築して生息している。この複雑な生態系は幼児期に概ね形成された後は比較的安定的に推移し、構成する微生物種とそれぞれの占める比率は人それぞれ異なる。この口腔常在微生物叢の個人差と健康状態との関わりが注目を集めている。我々の研究室では様々な対象者に歯科健診を行いながら唾液や舌苔、プラークといった口腔微生物検体を収集し、細菌・真菌構成をDNAの塩基配列を解析する網羅的解析法を駆使して疾

患に関わる微生物叢の特徴の探索を進めてきた。近年、蓄積したデータを機械学習の手法で分析をすることで口腔の健康状態を把握ないし予測する検査法の開発に取り組んでおり、成人2000名強の唾液中の細菌構成から歯周病の状態の評価が可能であることを見出している。本講演ではこれらの研究成果に触れながら、口腔微生物叢情報の個別化歯科医療への活用の可能性について概説する。

10:05 ~ 10:20

US7-5 「口唇口蓋裂におけるゲノム医療への挑戦」

犬伏 俊博¹、山城 隆¹

(¹ 阪大 院歯 矯正)

口唇口蓋裂は外表奇形のなかでも発生頻度の高い疾患であり、発症や病態に遺伝的な基盤が複雑に関与する多因子遺伝子疾患である。中でも、口唇口蓋裂は日本人において欧米人や黒人などと比較して発症頻度が高いことが知られているが、口唇口蓋裂における日本人固有の遺伝子変異の実態は、未だ十分に検討されていない。口唇口蓋裂では、咀嚼機能、発語機能、また整容性の問題等から生じるQOLの低下など様々な問題が生じ、患者個人、家族、医療制度、社会に大きな負

担となる。そのため、治療に加えて発症予防や症状軽減を目指した分子基盤の構築が求められており、ゲノム医療の導入が強く期待される。本講演では、我々が歯学部附属病院において進めている、口唇口蓋裂患者を対象としたゲノム情報とバイオリソースデータの統合解析によるデータ主導型研究の取り組みについて紹介する。さらに、口唇口蓋裂におけるゲノム医療的アプローチの可能性と今後の展望について、皆様とともに議論させていただく機会としたい。

10:20 ~ 10:30

総合討論