

# ワークショップ 1

## 口腔癌の次世代治療を目指した先端的研究

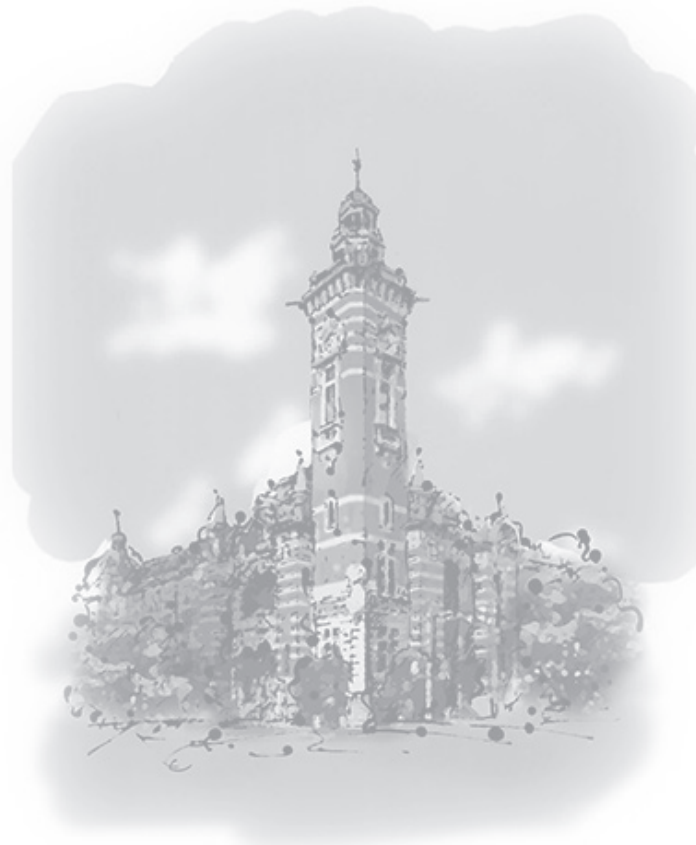
座長

**浜川 裕之**

愛媛大学大学院医学系研究科 口腔顎顔面外科学講座

**進藤 正信**

北海道大学大学院歯学研究科 口腔病理病態学



## ワークショップ 1

### 口腔癌の次世代治療を目指した先端的研究



#### WS1-1 口腔癌再発・転移に関わる微小環境変化と骨髄細胞の役割

The role of bone marrow-derived cells and microenvironment in recurrence and metastasis of oral cancer

來生 知

横浜市立大学大学院医学研究科 顎顔面口腔機能制御学

Mitomu Kioi

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Yokohama City University Graduate School of Medicine

分子標的薬は癌治療の主役を担いつつあり、その中でも bevacizumab など血管新生阻害薬は新たな癌の治療法として高い注目を集め、頭頸部癌においても様々な臨床試験が欧米で行われている。一方でそのほとんどが、効果が一過性で早期の耐性を生じる事が問題となっている。我々は最近の研究で、局所に既存する腫瘍血管からの血管新生が抑制された際に、骨髄由来細胞、特に CD11b を発現する単球細胞の著しい腫瘍内への誘導が起こり、脈管形成が起こる事を見出した。本研究ではその CD11b+ 骨髄単球細胞に注目し、口腔癌再発に関わる役割および多様なマクロファージへの分化がどのようにして腫瘍血管の再形成に関わっているのか詳細な解析を行い、新たな治療戦略の可能性を探る。また口腔癌のリンパ節転移における微小環境変化についてもその役割および創薬標的について解析を行っている。

#### 学歴

1995年 日本歯科大学卒業  
2002年 横浜市立大学大学院医学研究科修了 博士(医学)

#### 職歴

1995年～ 横浜市立大学医学部附属病院口腔外科研修医・常勤医  
2001年～ FDA/CBER Visiting Fellow  
2006年～ Stanford大学放射線腫瘍学部門 研究員  
2010年～ 横浜市立大学大学院医学研究科顎顔面口腔機能制御学 講師  
2013年～ 同准教授

#### 資格・受賞等

日本口腔外科専門医、日本がん治療認定医(歯科口腔外科)、国際口腔顎顔面外科専門医  
Editorial Board; New Journal of Science, Advances in Medicine  
RRS SIT Award, 横浜医学会研究奨励賞, 日本口腔外科学会優秀口演賞等

## ワークショップ 1

### 口腔癌の次世代治療を目指した先端的研究



#### WS1-2 腫瘍血管・リンパ管新生における骨形成因子シグナルの役割

Roles of BMP signals during tumor angiogenesis and lymphangiogenesis

渡部 徹郎

東京医科歯科大学医歯学総合研究科 硬組織病態生化学

Tetsuro Watabe

Section of Biochemistry, Graduate School of Medical and Dental Science, Tokyo Medical and Dental University

がんの進展・転移において腫瘍内に形成された血管とリンパ管は重要な役割を果たすことから、その形成機構の解明は急務である。血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) ファミリーなど血管・リンパ管内皮細胞の増殖や運動性を亢進する因子は数多く同定されているが、抑制因子については未解明な部分が多く残されている。骨形成因子 (BMP)9 は ALK1 受容体を介してシグナルを伝達するが、遺伝性出血性毛細血管拡張症 (HHT) の原因遺伝子が ALK1 であることから、BMP9 は脈管の形成と維持に重要な役割を果たすことが示唆されてきた。我々は BMP9 の腫瘍血管・リンパ管新生における役割を検討するために、BMP9 を発現させる BxPC3 膵臓がん細胞を樹立してヌードマウスへ皮下移植を行い、腫瘍内に形成される血管ならびにリンパ管を観察した。その結果、BMP9 により腫瘍血管の形成は亢進したが、腫瘍リンパ管の形成は低下した。培養細胞を用いた検討を行ったところ、BMP9 が VEGF 受容体の発現を上昇させることにより血管内皮細胞の増殖を亢進することが明らかとなった。さらにリンパ管内皮培養細胞の増殖は BMP9 により抑制されたが、この減少は BMP9 によりリンパ管内皮細胞の機能維持に必要とされる Prox1 転写因子の発現が低下するためであることが示された。以上の結果から、BMP9 がそれぞれ異なる遺伝子発現を調節することにより、血管形成を亢進し、リンパ管形成を抑制することが示唆された。

#### 所属・職位

東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 細胞生化学分野・教授

#### 学歴

1988年3月 東京大学 農学部農芸化学科 卒業

1997年3月 カリフォルニア大学アーバイン校 生物科学系研究科 博士号(Ph.D.)取得

#### 略歴

1997年4月～2000年11月 カリフォルニア大学ロスアンゼルス校ハワードヒューズ研究所 研究員(ポストドクトラルフェロー)  
 2000年12月～2001年2月 (財) 癌研究会癌研究所 生化学部 嘱託研究員  
 2001年 3月～2007年3月 東京大学 大学院 医学系研究科 分子病理学講座 助手  
 2007年 4月～2009年4月 東京大学 大学院 医学系研究科 分子病理学講座 助教  
 2009年 5月～2013年6月 東京大学 大学院 医学系研究科 分子病理学講座 准教授  
 2009年10月～2013年3月 科学技術振興機構さきがけ「iPS細胞と生命機能」研究者  
 2012年10月～現在 科学技術振興機構さきがけ「生体における動的恒常性維持・変容機構の解明と制御」研究者  
 2013年 7月～2015年6月 東京薬科大学 生命科学部 腫瘍医学研究室 教授  
 2015年 7月～現在 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 細胞生化学分野 教授

## ワークショップ1

### 口腔癌の次世代治療を目指した先端的研究



#### WS1-3 遺伝子の変異と発現変調がおよぼす口腔がんの発症と進行

Genetic alteration and gene expression modulation during oral cancer promoting and progression

森 泰昌

国立がん研究センター中央病院 病理・臨床検査科

Taisuke Mori

Department of Pathology, National Cancer Center Hospital

口腔がんの発症と進行には遺伝子の変異と発現変調がおよぼす変化が必要である。恒常性を維持する上皮は、特に基底細胞層における細胞環境の変化から変異がもたらされることが最初のステップとなると考えられる。COSMIC(Catalogue of somatic mutation in cancer) データベースでは口腔がんは、TP53 41%, CDK2A 16%, NOTCH1 10%, HRAS 8%となり、これらの遺伝子の変異による変化がもたらす様々な分子の発現調節が重要な因子となる。本発表では、これらの遺伝子変異が上皮を構築する細胞のどのレベルでどの様に発現しどの様に影響をするかについて報告する。

#### 学歴

1995年 東京歯科大学 卒業  
2000年 慶應義塾大学 大学院医学研究科入学（病理学専攻）  
2004年 慶應義塾大学 大学院医学研究科修了 博士（医学）

#### 職歴

1995年～2000年 慶應義塾大学医学部歯科・口腔外科学教室 研修医・専修医  
1998年～2000年 清水市立病院（現 静岡市立清水病院）口腔外科 医員  
2004年～2010年 慶應義塾大学医学部病理学教室 助教  
2008年～2010年 米国スタンフォード大学医学部幹細胞再生医学研究所  
Irving L. Weissman Lab. HHMI Visiting scholar  
2010年～現在 国立がん研究センター中央病院 病理・臨床検査科 医員  
（頭頸部臓器担当責任者）/研究所分子病理分野 研究員

#### 資格等

日本病理学会口腔病理専門医・研修指導医  
日本臨床細胞学会細胞診歯科専門医・研修指導医

#### 賞等

2005年 第3回再生医療学会総会優秀賞  
2008年度 福澤諭吉記念 慶應義塾学事振興基金海外派遣

#### その他

2010年～ 口腔癌取扱い規約委員  
2014年～ 頭頸部癌取扱い規約委員  
2013年～ Associate Editor, Japanese Journal of Clinical Oncology (JJCO).

## ワークショップ 1

## 口腔癌の次世代治療を目指した先端的研究



## WS1-4 腫瘍血管の異常とがんの悪性化

Tumor endothelial cell abnormality and cancer progression

樋田 京子

北海道大学 遺伝子病制御研究所 フロンティア研究ユニット・血管生物学研究室

Kyoko Hida

Vascular Biol., Institute for Genetic Medicine, Hokkaido Univ.

腫瘍血管新生は腫瘍の進展と転移に重要な役割を果たし、血管新生阻害療法は抗癌剤との併用で多くの癌患者に延命効果をもたらした。しかし、その一方で消化管出血、高血圧などの副作用や薬剤耐性などの問題もある。

腫瘍血管は正常血管と比較して、少ない周皮細胞や、基底膜の異常など、形態学的に異なることが知られている。われわれはこれまで、腫瘍血管内皮細胞の分離培養を行い、それらが正常血管内皮細胞と比較して、特異遺伝子の発現、染色体異常があること、トランスポーターの発現亢進を伴う薬剤抵抗性があることなど様々な差異があることを明らかにしてきた。さらに最近、悪性度の異なる腫瘍では腫瘍血管内皮細胞の性質（生存能や遺伝子発現、幹細胞性、染色体異常など）が異なることを見出し、がんの微小環境の違いにより腫瘍血管内皮細胞の性質も異なることを初めて報告している。なお、腫瘍血管内皮細胞における異常性の一部は腫瘍由来の液性因子や低酸素環境によって誘導された。このことは腫瘍血管内皮はがん細胞またはがん微小環境内の様々な細胞との相互作用によりその特性を獲得していることを示唆する。今回、腫瘍血管の多様な生物像についてのわれわれの最近の研究内容と共に新しい血管新生阻害療法開発に向けての展望について発表したい。

## 略歴

- 1992年 北海道大学歯学部卒業・同 口腔外科入局（戸塚靖則教授）
- 1994年 札幌鉄道病院医師（歯科口腔外科）
- 1998年 北海道大学大学院歯学研究科短縮修了 歯学博士取得
- 1998年 日本学術振興会研究員（PD）
- 2001年 ハーバード大学医学部小児病院 Vascular Research Program研究員  
（2002-2004年日本学術振興会海外特別研究員）
- 2004年 同 助手
- 2005年 北海道大学院歯学研究科 口腔病理病態学教室 助手
- 2009年 北海道大学大学院歯学研究科血管生物学教室 特任准教授（独立）
- 2014年 現職

## 受賞

- 平成26年度北海道大学研究総長賞奨励賞
- The 20th annual Meeting of the Japanese Vascular Biology and Medicine Organization, , Best Award of Oral Session : 2012.12.6
- 平成22年度日本病理学会学術研究賞受賞
- 平成17年度 日本口腔外科学会メダルティス賞受賞