



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

スリランカ共和国における口腔がん発生機序の分子疫学的調査

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2008-03-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 柴田, 敏之 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/640

緒言

最近の分子生物学的知見は、発がん過程における遺伝子異常の蓄積において、個々の Genetic Back Ground の相違が、重要な役割を演じていることを明らかとしている。しかしながら、口腔・消化器領域では前癌病変としての白板症、口腔がんと上部消化器がんと関連が臨床病理学的に示されて来ているものの、これら相互の分子生物学的解析は不十分なままとなっている。また、アジア地域（主として東南アジア）では、Areca Nuts を用いた betel chewing（噛みタバコ的一种）の習慣があり、これに起因して白板症を経て口腔・上部消化器がんが多発（全体のがんの約 40% を占める）していることが知られている (Figure-1, 2)。しかし、これら諸国では人的、経済的理由により、その解析・予防は手付かずのままとなっており、多くのがん患者が発生し続けている。そこで、噛みタバコ (betel chewing) の習慣により口腔・上部消化器がんの多発するこの地域に注目し、1) 口腔白板症・がん病変、また、これに随伴する消化器病変の分子生物学的なトランスロケーション解析を行ない、その関連性を明らかにする。2) 患者血球 DNA より遺伝子多型 (SNPs) の解析を行ない、がんの発生における Genetic Back Ground の有無および差違を明らかにする。を目的とし本研究を計画し遂行して来た。このために、我々は、4 年前より東南アジア地域、特に受け入れ体制の整い、かつ症例の多いスリランカに注目し、同国唯一の国立ペラデニア大学歯学部と共同で、前癌病変（白板症、粘膜下線維症）および癌病変の検体（病変組織、血球 DNA）採取（約 300 症例）を行って来た。

その結果、

1 : 噛みタバコによる口腔癌では癌抑制遺伝子 p53 の変異が Exon 7 に集中すること、また、その変異も他に類を見ない変異（従来報告されている p53 変異の Data base と対照して）が見出され、この変異が Betel chewing に起因する特徴的変異である可能性が見出されてきている。しかし、一方で白板症の中には同じ変異を持つものが見出されず（今の所）、単純なワンヒットでがん化する可能性は低いことが明らかとなつて来ている。

(Oncogene 1998, Int. J. Cancer 1999) 即ち、前がん病変が生じた後も幾度となく障害が口腔粘膜に及び変異が生じ続け、最終的に上記の変異に到った場合にがん化する可能性が推察された (Table-1, 2, 3, Figure-3)。

2 : 血球 DNA の解析により前癌・癌病変患者ではニトロソアミン類活性化酵素 CYP2A6 欠失型の頻度は少なく、活性化ニトロソアミン類代謝酵素

GSTM1 欠損型の頻度が高いことが示され、口腔癌発症にこの Genetic Back Ground が重要な背景因子となっていることが明かとなった (carcinogenesis 2002)。即ち Betel chewing の習慣に対して抵抗性のグループと感受性のグループがあり、これによって病変発症に大きな違いのあることが示された (Figure-4, Table-8)。

3 : 本研究において分子疫学調査を行なうのと同時に、クルクミンによる口腔がん予防効果について検討したところ、有意に前がん病変の抑制効果が認められ、クルクミンが口腔がんの化学予防剤として有用であることが示された (JJCR 2003) (Table-4, 5, 6, 7)。

以上の結果は、従来の疫学調査・統計だけでは判明し得なかった口腔病変の形成機序を明確化するとともに、口腔がんの予防を行なう場合に High risk group を対象とする効果的な予防策を展開することが可能であることを示した。