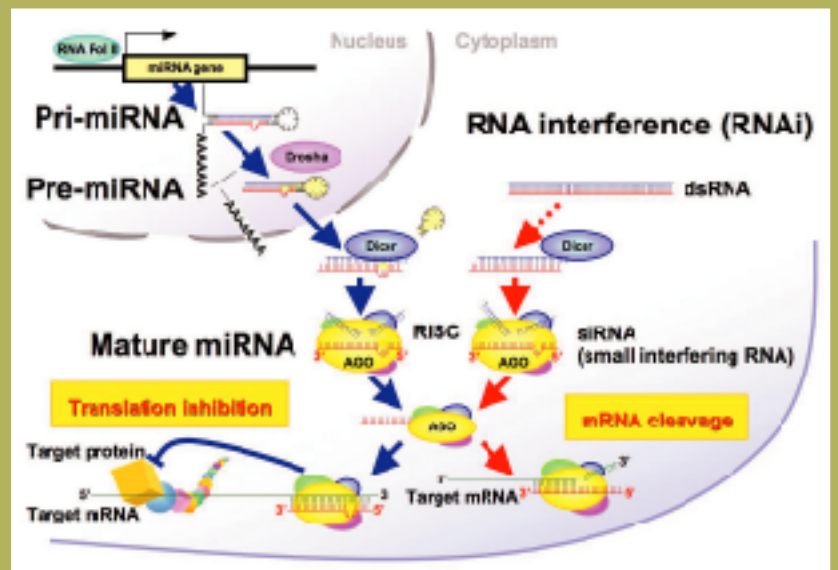
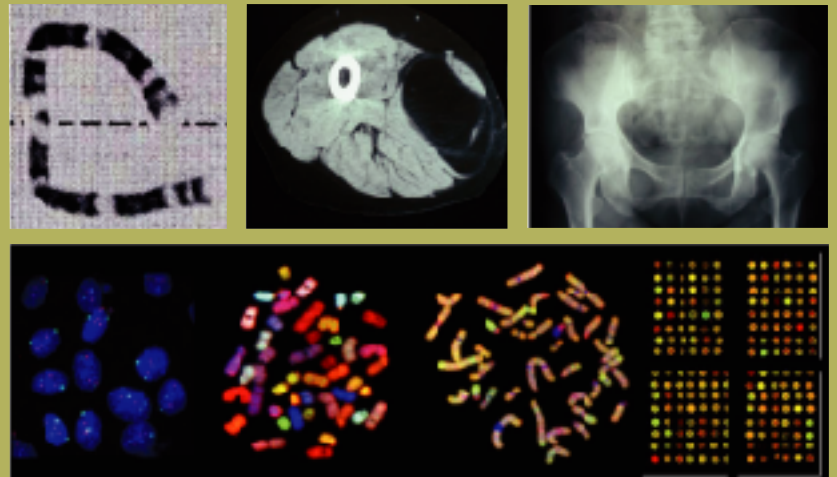
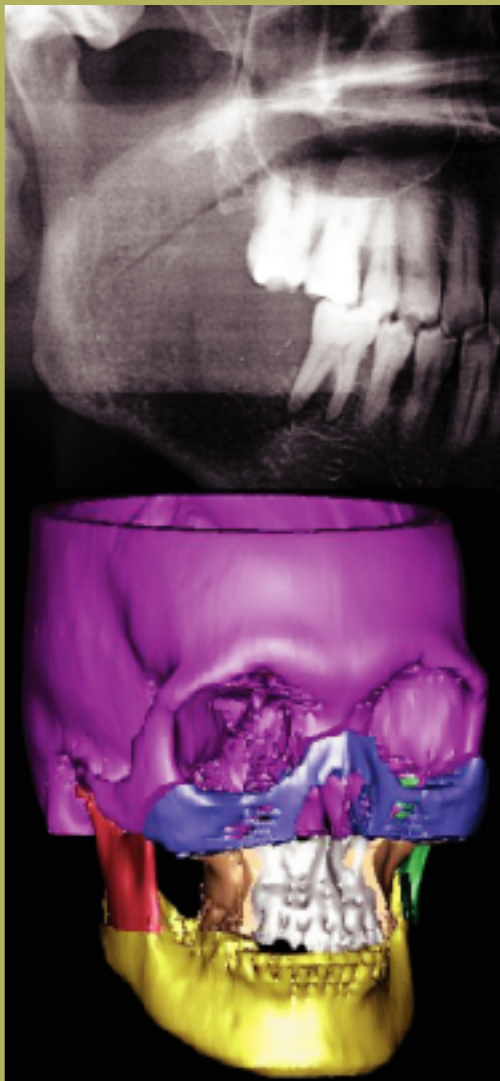


# 第3回 硬組織疾患ゲノムセンター シンポジウム

## 抄録集



開催日：平成22年2月16日（火）午後1時～午後4時30分

場 所：1号館・管理棟 9階 講堂

# 第3回 硬組織疾患ゲノムセンター・シンポジウム プログラム

開催日時：2月16日 火曜日 午後1時～午後4時30分

場所：1号館・管理棟 9階 講堂

開会挨拶 (13:00 - 13:05)

副学長・研究担当事務 森田 育男 教授

## Session I 骨軟部腫瘍のゲノム解析 (13:05 - 13:15)

座長：四宮謙一 教授、三木 義男 教授

### 1. 硬組織疾患ゲノムセンターの概要とプロジェクトの紹介 (13:05 - 13:15)

硬組織疾患分子医科学部門 野田 政樹 教授

### 2. 軟骨細胞へ分化誘導する間葉系幹細胞のDNAメチル化の解析 (13:15 - 13:25)

硬組織疾患分子医科学部門 江面 陽一 准教授

### 3. 骨 hemangioendothelioma をめぐる病理学的問題点の検討 (13:25 - 13:35)

骨軟部疾患・病理情報解析部門 石田 剛 研究教授

### 4. 悪性骨腫瘍治療法の変遷と治療成績 (13:35 - 13:45)

先端的治療法開発部門 阿江 啓介 講師

### 5. iPS細胞を用いた肉腫発生機構解析システムの構築 (13:45 - 13:55)

先端的治療法開発部門 佐藤 信吾 先生

### 6. 乳がん骨転移症例のトランスクリプトーム解析 (13:55 - 14:05)

硬組織疾患ゲノム機能解析部門 三木 義男 教授

## 〈特別講演〉 (14:05 - 14:50)

座長：野田 政樹 教授

### 7. ゲノムから疾患へーゲノム医科学時代の骨・関節疾患へのアプローチ

理化学研究所・ゲノム医科学研究センター・骨関節疾患研究チーム

チームリーダー 池川 志郎 先生

休憩 (14:50 – 15:15)

## Session II 口腔癌ならびに顎顔面奇形を伴う遺伝性疾患のゲノム解析

(15:15 – 16:25)

座長：稲澤譲治 教授、小村 健 教授

### 8. がんと先天異常症のゲノム・エピゲノム解析 (15:15 – 15:25)

硬組織疾患ゲノム構造解析部門 稲澤 譲治 教授

### 9. 口腔癌における癌抑制遺伝子型 microRNA の DNA メチル化異常 (15:25 – 15:35)

硬組織疾患ゲノム構造解析部門 小崎 健一 特任准教授

### 10. 口腔癌、悪性腫瘍骨転移の病理学的研究 (15:35 – 15:45)

口腔領域疾患・病理情報解析部門 津田 均 研究教授

### 11. 口腔癌治療の現況と課題 (15:45 – 15:55)

先端的診断法開発部門 小村 健 教授

### 12. 口腔癌における先端的診断法開発のための分子基盤解析の変遷 (15:55 – 16:05)

先端的診断法開発部門 森田 圭一 助教

### 13. Apert 型変異を含む可溶性 FGFR2 を用いた骨芽細胞表現型の制御 (16:05 – 16:15)

未来医療展開部門 森山 啓司 教授

### 14. 先天性多数歯欠損症における PAX9 遺伝子変異と欠損歯数との関連 (16:15 – 16:25)

未来医療展開部門 小川 卓也 助教

### 閉会の辞 (16:25 – 16:30)

硬組織疾患ゲノムセンター 野田 政樹 教授

司会：小崎 健一 特任准教授

# 第3回 硬組織疾患ゲノムセンター・シンポジウム 抄録

## 1. 硬組織疾患ゲノムセンター活動の概要

野田 政樹<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 東京医科歯科大学 硬組織疾患ゲノムセンター 硬組織疾患分子医科学部門

<sup>2</sup> 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子薬理学分野



東京医科歯科大学においては、硬組織疾患研究プロジェクトが口腔外科、整形外科と腫瘍のゲノム研究、硬組織基礎研究の各分野の協力のもとに全学的に研究体制が生まれ、先進的な研究が推進されている。また硬組織病理学の専門研究との協力により、世界的にも他に類を見ない拠点としての活動が展開されてきた。本プロジェクトの研究課題としては、口腔領域では口腔癌の顎骨への直接浸潤ならびにリンパ節転移や、再建のための骨形成が重要であり、整形外科領域では、骨の再建と骨軟部腫瘍の病理診断と再建治療、がんや先天性疾患のゲノム医科学と薬剤

感受性や転移に関わる腫瘍の特性の網羅的発現解析の研究とが進展している。本硬組織疾患研究プロジェクトは平成18年10月の第1回のシンポジウムで、平成20年11月の第2回シンポジウムに続き第3回を今回迎えるが、この間ゲノム医科学における進歩は目覚ましく、本学の臨床と基礎のリソースに立脚して更なる硬組織疾患の分子病態を解明する大きな発展が期待される今日、これまでの成果を発信するとともに今後の展開をと方向性を示す重要な時期にあり、活発な討論と情報交換により新たな発想やさらに優れた共同研究が生まれることを期待する。

## 2. 軟骨細胞へ分化誘導する間葉系幹細胞のDNAメチル化の解析

江面陽一<sup>1,2</sup>、関矢一郎<sup>3</sup>、宗田 大<sup>4</sup>、野田政樹<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 東京医科歯科大学 硬組織疾患ゲノムセンター 硬組織疾患分子医科学部門

<sup>2</sup> 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子薬理学分野

<sup>3</sup> 東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科 支持分子制御学講座 (軟骨再生学分野)

<sup>4</sup> 東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科 運動器外科学分野



成人の様々な臓器組織に存在する「間葉系幹細胞」は、様々な細胞系譜への分化能を有することから、再生医学療法への応用を検討される興味深い細胞である。治療法の確立には、有効な細胞選別・採取法の確立に加えて、効率良い分化誘導に関する理解が不可欠であり、さまざまな局面からこの細胞の分化制御の分子機構について解明してゆく必要がある。近年になって注目される幹細胞の性質維持機構として、エピジェネティックな分子機構の解明が進められているが、間葉系幹細胞の分化制御については、このような視点から十分には解析が行われていない。我々は、ヒト間葉系幹細胞の軟骨細胞への分化能を利用して、その細胞分化制御に関わるエピジェネティッ

クな分子機構について探求するため、軟骨細胞の分化制御に関わる多数の遺伝子について、その遺伝子発現様式と遺伝子配列の構造から選出された、約20種類の遺伝子上流領域についてCpG配列中でメチル化修飾を受けたシトシンの存在比率について解析した。その結果、軟骨細胞への分化制御に関して最も重要とされる転写因子SOX9およびRUNX2遺伝子のプロモーター領域におけるCpG配列の分布様式はよく類似しており、その高密度CpG領域のシトシンは間葉系幹細胞においてほぼ完全に非メチル化状態にあることが示されるなど、多くの遺伝子についてCpG配列の密度とシトシン・メチル化頻度は逆相関を示すことが示された。ところがこの原則に反して、

軟骨細胞分化に伴って発現の抑制されるケモカイン遺伝子のCXCL12 (SDF1) の上流約1キロ塩基の200塩基対ほどの領域は、高いCpG密度にもかかわらず、その配列中のシトシンは高率にメチル化を受けてい

ることが明らかにされ (Arthritis and Rheumatism, 2009)、この領域におけるDNAメチル化を介した遺伝子発現制御のメカニズムとその意義について、さらに検討を進めている。

### 3. 骨hemangioendotheliomaをめぐる病理学的問題点の検討

石田 剛<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>東京医科歯科大学硬組織疾患ゲノムセンター 骨軟部疾患・病理情報解析部門

<sup>2</sup>国立国際医療センター国府台病院 臨床検査部



これまでにさまざまな血管性腫瘍が、骨血管内皮腫 (hemangioendothelioma of bone) の名称のもとに分類されてきた。骨hemangioendotheliomaの組織学的悪性度分類は、low-gradeとhigh-gradeの2つに分類するものとgrade 1-3の3段階に分類するものが一般的である。そして、high-gradeあるいはgrade 3の病変はangiosarcomaと同義である。

Low-grade あるいは grade 1-2 の“conventional” hemangioendotheliomaでも、腫瘍細胞が腫大して上皮様になることがあり、このような病変を“epithelioid hemangioendothelioma”として記載している論文や教科書があるが、その写真を見るかぎり、軟部、肝、肺などに発生するepithelioid hemangioendotheliomaとは明らかに組織学的に異なっているため、誤った記載であると思われる。このような記載が骨のhemangioendotheliomaをめぐる疾患概念や用語の混乱の一因になっている。

混乱の要因は類上皮血管腫epithelioid hemangioendothelioma of boneの疾患概念が近年O'Connellらにより提唱されたことにもある。彼らは文献を再検討し、これまでにlow-grade hemangioendotheliomaとして記載されてきたものに彼らのcriteriaによれば、良性腫瘍であるepithelioid hemangioendotheliomaに分類されるものが少なからず含まれていると指摘している。一方、Evansらは、広義のhemangioendothelioma of boneに含まれる腫瘍について詳細な検討を行い、epithelioid hemangioendothelioma と high-grade angiosarcoma は鑑別が可能であるが、いわゆるlow-grade hemangioendothelioma と epithelioid hemangioendothelioma は組織学的に分けることができないとしている。これら腫瘍の疾患概念と診断基準を再検討し、現時点での骨hemangioendotheliomaの位置づけを確認したい。

### 4. 悪性骨腫瘍治療法の変遷と治療成績

阿江啓介<sup>1,2</sup>、四宮謙一<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>東京医科歯科大学 硬組織疾患ゲノムセンター 先端治療法開発部門

<sup>2</sup>東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科 整形外科分野



悪性骨腫瘍の治療法の進歩の歴史は新しく、過去30数年にさかのぼるにすぎない。しかし当初と比較すると生命予後および患肢の機能的予後のいずれにおいても著しい改善がみられている。ここでは代表的悪性骨腫瘍である骨肉腫に注目してその治療法と成績の歴史をふりかえり、現状での問題点と今後の新規治療法開発への指針を考察したい。

最も重要な進歩は化学療法の導入である。1960年代までは化学療法はなく、患肢は全例切断されてい

たが、肺転移のために生存率は10%台にすぎなかった。70年代よりadriamycin、methotrexate、cisplatinが単剤で使用されるようになり生存率は40%台に上昇した。80年代に入ると投与方法が改善された。多剤併用療法と、術前から薬剤を投与することで早期から微小転移巣を主たるターゲットとして行うneoadjuvant chemotherapyである。この投与方法で生存率は70%まで上昇し無作為比較試験でもその有用性は証明されている。90年代に入り新規薬剤とし

てifosphamideが導入され、またGCSFの導入など有害事象に対する強力な支持療法が開発され薬剤の濃度と投与間隔の増強が可能になった。最近10年間で我々の施設では骨肉腫の生存率は80%にまで改善された。一方で化学療法の強化に伴い、心毒性、腎毒性、二次性発がんなど不可逆的障害の発生頻度も増加してきた。どれだけの薬剤をどの組み合わせで、どれくらいの期間投与すれば十分であるかに関してはまだエビデンスがない。

手術療法の進歩は患肢温存、機能温存のみならず予後の改善にも大きく寄与してきた。その変遷は我々の開発してきた臨床研究の成果である。第一の成果は病理標本からヒントを得たバリアー概念による広範切除手技である。まず軟部肉腫に応用され、再発率は50%から10%に減少し、系統的化学療法がなかった軟部肉腫でも生存率は40%から80%へ改善した。この手技は骨肉腫を含む悪性骨腫瘍にも81年から応用され、骨肉腫でも患肢温存手術を選択する大きな流れを作ることとなった。さらにバリアーの概念を取り入れた切除縁評価法を提案し術後病理標本の切

除縁評価と再発との関係をprospectiveに追跡することで、切除縁の縮小を可能とし、より良い患肢機能温存手術を進歩させてきた。その結果特にバリアー介入部位では切除縁の縮小が可能であり、また化学療法の効果によっても切除縁をさらに縮小できることがわかってきている。第二の成果は新しい手術法と技術の開発である。パストツール処理骨、ISP法などオリジナルな方法に加えて、人工血管、マイクロサージェリー技術の進歩による各種筋皮弁技術が加わることで、90%以上で患肢温存が可能となっている。今後の方向性としては、のこった患肢の機能をいかに復元するかが重要な問題となってきた。

骨軟部腫瘍治療の黎明期からまだ30年程度しかたっていないが生存率、局所制御率とも劇的に改善した。今後残りの10-20%の改善率の底上げを目指していくことになるが、ゲノム研究によるテーラーメイド医療や分子標的療法をはじめ、人工材料工学、再生医療、免疫療法、など基礎科学を応用した多方面からの集学的アプローチが必要である。

## 5. iPS細胞を用いた肉腫発生機構解析システムの構築

佐藤信吾<sup>1,2,3</sup>、加藤友久<sup>1</sup>、阿江啓介<sup>2,3</sup>、四宮謙一<sup>2,3</sup>、戸口田淳也<sup>1</sup>

<sup>1</sup>京都大学再生医科学研究所 再生医学応用研究部門 組織再生応用分野

<sup>2</sup>東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科 整形外科科学分野

<sup>3</sup>東京医科歯科大学 硬組織疾患ゲノムセンター 先端治療法開発部門



間葉系組織由来の悪性腫瘍である肉腫の中には、染色体相互転座により形成される融合遺伝子を有するものがある。腫瘍特異性が高く、診断上の有用性が高いが、なぜ特定の融合遺伝子が特定の病理像をもつ腫瘍に存在するのか、また、どのような分子機構で肉腫の発生に至るのかは未知である。これらの課題に対するアプローチの1つが、前駆細胞への融合遺伝子導入であるが、多くの肉腫において前駆細胞は不明である。肉腫の前駆細胞は間葉系幹細胞であるという仮説に基づいて、間葉系幹細胞に融合遺伝子を導入する試みは既になされているが、間葉系幹細胞は分化段階の異なる様々な幹細胞や前駆細胞を含む不均一な細胞集団であるため、研究結果が一定していない。そこで我々は、特定の時期に様々な系統の細胞へ分化誘導させることが可能なiPS細胞に着

目し、様々な系統の異なる分化段階において融合遺伝子の発現を誘導させることを計画している。

まず我々は、ヒトiPS細胞に効率よく遺伝子を導入する方法を開発した。iPS細胞の場合、ウイルスベクターによる遺伝子導入はサイレンシングを受けてしまうため使用できない。電気穿孔法は、電気刺激で細胞膜に微小な穴を空けDNAを細胞内部に送り込む方法であるが、我々はLonza社の遺伝子導入システムNucleofectorを用い、あるプログラムにおいて効率よくヒトiPS細胞に遺伝子が導入されることを見出した。また、ヒト皮膚線維芽細胞から樹立した4種類のiPS細胞を比較したところ、クローンによって導入効率や生存率が異なることも明らかとなった。

現在、ヒトiPS細胞に電気穿孔法を用いてテトラサイクリン誘導発現システムを導入し、ドキシサイク

リンの存在下でのみ融合遺伝子の発現を誘導できる Tet-On iPS細胞株を樹立中である。今後は、この発現誘導システムを用いて、特定の方向に分化誘導させた Tet-On iPS細胞に融合遺伝子（SYT-SSX1、

EWS-FLI1 など）を発現させることにより、融合遺伝子導入による表現型および遺伝子発現の変化ならびに細胞起源と融合遺伝子との関連性について明らかにしたいと考えている。

## 6. 乳がん骨転移症例のトランスクリプトーム解析

三木 義男<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> 東京医科歯科大学 硬組織疾患ゲノムセンター 硬組織疾患ゲノム機能解析部門

<sup>2</sup> 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子遺伝分野

<sup>3</sup> (財) 癌研究会ゲノムセンター



乳がんにおいて最も高頻度に遠隔転移が認められる部位は骨であり、その転移機序の解明が進みつつある。近年、破骨細胞による骨吸収の増加が骨転移に重要であることが明らかにされ、骨代謝マーカーが転移予測因子として役立つ可能性が示唆されている。臨床的にも、骨転移の機序を解明することは再発予防などに有効な治療の確立、及びそれらによる良好な予後を得るうえで重要である。われわれは乳がんの原発巣における遺伝学的な特徴から、将来骨転移を起こすポテンシャルを持つ症例（易骨転移乳がん）の選定を目的として、網羅的遺伝子発現解析を用いて骨転移陽性乳がん原発巣の遺伝学的特徴および骨転移関連因子の同定の解明を試みた。1996-1998年に手術施行された原発性乳癌のうち、骨転移のみを認めた症例7例、肺転移のみの症例12例、T3およびT4の無再発症例17症例について原発巣の凍結標本からlaser captured microdissectionにて腫瘍組織のみ採取し、cDNA microarrayによる網羅的遺

伝子発現解析を行った。得られた遺伝子発現情報を基にMann-Whitney U-testにて骨転移群において特徴的な発現変化を示した遺伝子群を選定した。骨転移の重要な因子として骨芽細胞の分化抑制と破骨細胞の分化促進が挙げられるが、今回、原発巣において骨の分子破壊と再構築に関わる遺伝子の発現が変化していることを同定した。また、アポトーシス誘導に機能する幾つかの遺伝子に関し、骨転移陽性群の原発巣で発現の低下にともない機能が抑制されていることを明らかにした。さらに、現在まで骨転移との明確な関連が報告されていない糖代謝、脂質代謝に関わる遺伝子や凝固因子が骨転移陽性群と陰性群で遺伝子発現に差があることを同定した。乳がんの原発巣における遺伝学的な特徴から、将来骨転移を起こすポテンシャルを持つ症例（易骨転移乳がん）の選定を行うためには、今後、抽出された複数の分子から骨転移ポテンシャルを規定する機能ネットワークを解明することが重要であると考えられた。

## 〈特別講演〉

### 7. ゲノムから疾患へーゲノム医科学時代の骨・関節疾患へのアプローチー

池川 志郎<sup>1</sup>

<sup>1</sup>理化学研究所・ゲノム医科学研究センター・骨関節疾患研究チーム チームリーダー



骨軟部腫瘍は種類が多いうえに発生頻度が低く、また、分類も複雑である。さらに骨腫瘍の病理診断には、画像所見との対比が必須であるため、病理医には特に専門的知識と豊富な経験が要求される場所である。ゲノム医科学の時代が到来しました。疾患を大元の原因から論理的に解明し、その分子病態を体系的に理解し、戦略的に治療へと向かうというアプローチが、様々な疾患で進行しています。10年も前には、ほとんど夢物語だった多因子遺伝病 (polygenic disease) の疾患感受性遺伝子 (susceptibility gene) の同定が、既に日常茶飯事となり、その大きな流れは、硬組織/骨・関節の疾患にも及ぼうとしています。本講演では代表的な骨・関節の common disease である変形性関節症を中心に、相関解析を用いた疾患感受性遺伝子へのアプローチ、及び同定した遺伝子を出発点にした診断、治療への戦略について述べてみたいと思います。

#### 〈略歴〉

池川 志郎 (いけがわ しろう)

昭和 32 年 8 月 25 日 生まれ

出生地:兵庫県西宮市

#### 学歴、及び職歴:

昭和 51 年 3 月 大阪府立茨木高校 卒業  
昭和 58 年 3 月 東京大学医学部医学科 卒業  
昭和 58 年 5 月 東京大学整形外科 入局。関連病院にて研修。  
平成 2 年 1 月 東京大学医学部付属病院整形外科・医員、  
東京女子医科大学・研究生 (～平成 2 年 12 月)  
平成 3 年 1 月 心身障害児総合医療療育センター整形外科・  
医員  
平成 4 年 4 月 同上・医長 (～平成 7 年 1 月)  
平成 5 年 9 月 癌研究会癌研究所生化学部・研究生  
平成 7 年 2 月 文部教官助手、東京大学医科学研究所・分子  
病態研究施設  
平成 8 年 5 月 文部教官助手、東京大学医科学研究所・  
ヒトゲノム解析センター・シーケンス技術開  
発分野  
平成 12 年 4 月 理化学研究所・遺伝子多型研究センター・  
変形性関節症関連遺伝子研究チーム・チームリーダー  
(平成 20 年 4 月より、ゲノム医科学研究センター・骨関節疾  
患研究チームと改称)

#### 資格等:

昭和 58 年 5 月 医師免許  
平成 2 年 3 月 日本整形外科学会認定専門医  
平成 8 年 10 月 医学博士号 (東京大学)  
平成 14 年 12 月 日本人類遺伝学会・日本遺伝カウンセリング  
学会認定 臨床遺伝専門医

#### 役職等:

##### <学会>

平成 16 月 1 月 日本人類遺伝学会・評議員  
平成 19 月 10 月 日本人類遺伝学会・庶務幹事  
平成 20 年 7 月 Executive Board Member, 東アジア人類遺伝  
学会:  
EAUHGS (East Asian Union of Human  
Genetics)

##### <雑誌>

平成 11 年 11 月 Journal of Human Genetics・編集委員  
平成 15 年 4 月 Journal of Orthopaedic Science・編集委員  
(～平成 21 年 3 月)  
平成 17 年 1 月 Journal of Human Genetics・associated  
editor  
平成 21 年 7 月 Editorial board, the European Journal of  
Clinical Investigation (EJCI) .

##### <教職等>

平成 14 年 4 月 日本医科大学・老人病研究所・病理部門・  
客員教授 (～平成 17 年 3 月)  
平成 16 年 4 月 東京大学医科学研究所・ゲノム診療部・  
講師 (非常勤)  
平成 18 年 2 月 横浜市立大学・医学部・客員教授  
平成 18 年 4 月 新潟大学・医学部・講師 (非常勤)  
(～平成 19 年 3 月)  
平成 18 年 4 月 長崎大学・医学部・講師 (非常勤)  
(～平成 19 年 3 月)  
平成 19 年 4 月 京都大学・再生医科学研究所・准教授 (非常勤)  
(～平成 21 年 3 月)  
平成 19 年 6 月 Honorary Professor, Hong Kong University  
(Dept. Biochemistry)  
平成 20 年 1 月 Concurrent Professor, School of Medicine,  
Nanjing University  
平成 20 年 1 月 Scientific Advisory Board member, Model  
Animal Research Center of  
Nanjing University and National Resource  
Center for Mutant Mice  
平成 20 年 1 月 Adjunct Professor, Model Animal Research  
Center of Nanjing University  
平成 20 年 11 月 Review board member, the Centre of  
Excellence in Biotechnology  
Research, King Saud University  
平成 21 年 4 月 京都大学・再生医科学研究所・生体組織工学  
研究部門 講師 (非常勤)

平成21年4月 早稲田大学・先進理工学部・生命医科学科  
講師（非常勤）

受賞歴:

平成21年7月 Raine Visiting Professorship-2009, Raine  
Medical Foundation/ the Univ. of Western  
Australia

## List of publication

### 【Original article】

- 1) Smits P, Bolton AD, Funari V, Hong M, Boyden E, Lu L, Manning DK, Dwyer ND, Moran JL, Prysak M, Merriman B, Nelson SF, Bonafe L, Superti-Furga A, Ikegawa S, Krakow D, Cohn DH, Kirchhausen T, Warman ML, Beier DR. Abnormal Golgi architecture and lethal skeletal dysplasia in mice and humans lacking the Golgin GMAP-210. *New Engl J Med* 2010 (published on line)
- 2) Saito A, Hino S, Murakami T, Kanemoto S, Kondo S, Saitoh M, Nishimura R, Yoneda T, Furuichi T, Ikegawa S, Ikawa M, Okabe M, Imaizumi K. Regulation of endoplasmic reticulum stress response by a BBF2H7-mediated Sec23a pathway is essential for chondrogenesis. *Nat Cell Biol* 11 (10) :1197-204, 2009.
- 3) Murakami T, Saito A, Hino S, Kondo S, Kanemoto S, Chihara K, Sekiya H, Tsumagari K, Ochiai K, Yoshinaga K, Saitoh M, Nishimura R, Yoneda T, Kou I, Furuichi T, Ikegawa S, Ikawa M, Okabe M, Wanaka A, Imaizumi K. Signalling mediated by the endoplasmic reticulum stress transducer OASIS is involved in bone formation. *Nat Cell Biol* 11 (10) :1205-11, 2009.
- 4) Furuichi T, Kayserili H, Hiraoka S, Nishimura G, Ohashi H, Alanay Y, Llerena J Jr, Aslanger AD, Koseki H, Cohn DH, Superti-Furga A, Unger S, Ikegawa S. Identification of loss-of-function mutations of SLC35D1 in patients with Schneckenbecken dysplasia, but not with other severe spondylodysplastic dysplasias group diseases. *J Med Genet* 46 (8) :562-8, 2009.
- 5) Evangelou E, Chapman K, Meulenbelt I, Karassa FB, Loughlin J, Carr A, Doherty M, Doherty S, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A, Halldorsson BV, Hauksson VB, Hofman A, Hart DJ, Ikegawa S, Ingvarsson T, Jiang Q, Jonsdottir I, Jonsson H, Kerkhof HJ, Kloppenburg M, Lane NE, Li J, Lories RJ, van Meurs JB, Nakki A, Nevitt MC, Rodriguez-Lopez J, Shi D, Slagboom PE, Stefansson K, Tsezou A, Wallis GA, Watson CM, Spector TD, Uitterlinden AG, Valdes AM, Ioannidis JP. Large-scale analysis of association between GDF5 and FRZB variants and osteoarthritis of the hip, knee, and hand. *Arthritis Rheum* 60 (6) :1710-21, 2009.
- 6) Karasugi T, Semba K, Hirose Y, Kelempisioti A, Nakajima M, Miyake A, Furuichi T, Kawaguchi Y, Mikami Y, Chiba K, Kamata M, Ozaki K, Takahashi A, Mäkelä P, Karppinen J, Kimura T, Kubo T, Toyama Y, Yamamura KI, Männikkö M, Mizuta H, Ikegawa S. Association of the tag SNPs in the human SKT Gene (KIAA1217) with lumbar disc herniation. *J Bone Miner Res* 24 (9) :1537-43, 2009.
- 7) Ozaki K, Sato H, Inoue K, Tsunoda T, Sakata Y, Mizuno H, Lin TH, Miyamoto Y, Aoki A, Onouchi Y, Sheu SH, Ikegawa S, Odashiro K, Nobuyoshi M, Juo SH, Hori M, Nakamura Y, Tanaka T. SNPs in BRAP associated with risk of myocardial infarction in Asian populations. *Nat Genet* 41 (3) :329-33, 2009.
- 8) Meulenbelt I, Chapman K, Dieguez-Gonzalez R, Shi D, Tsezou A, Dai J, Malizos KN, Kloppenburg M, Carr A, Nakajima M, van der Breggen R, Lakenberg N, Gomez-Reino JJ, Jiang Q, Ikegawa S, Gonzalez A, Loughlin J, Slagboom EP. Large replication study and meta-analyses of DVWA as an osteoarthritis susceptibility locus in European and Asian populations. *Hum Mol Genet* 18 (8) :1518-23, 2009.
- 9) Mori S, Kou I, Sato H, Emi M, Ito H, Hosoi T, Ikegawa S. Nucleotide variations in genes encoding carbonic anhydrase 8 and 10 associated with femoral bone mineral density in Japanese female with osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 27 (2) :213-6, 2009.
- 10) Ni H, Shi D, Dai J, Qin J, Xu Y, Zhu L, Yao C, Shao Z, Chen D, Xu Z, Yi L, Ikegawa S, Jiang Q. Genetic polymorphisms of interleukin-1beta (-511C/T) and interleukin-1 receptor antagonist (86-bpVNTR) in susceptibility to knee osteoarthritis in a Chinese Han population. *Rheumatol Int* 29 (11) :1301-5, 2009.
- 11) Cheung CL, Chan BY, Chan V, Ikegawa S, Kou I, Ngai H, Smith D, Luk KD, Huang QY, Mori S, Sham PC, Kung AW. Pre-B-cell leukemia homeobox 1 (PBX1) shows functional and possible genetic association with bone mineral density variation. *Hum Mol Genet* 18 (4) :679-87, 2009.
- 12) Fukui N, Miyamoto Y, Nakajima M, Ikeda Y, Hikita A, Furukawa H, Mitomi H, Tanaka N, Katsuragawa Y, Yamamoto S, Sawabe M, Juji T, Mori T, Suzuki R, Ikegawa S. Zonal gene expression of chondrocytes in osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum* 58 (12) :3843-53, 2008.
- 13) Fukada T, Civic N, Furuichi T, Shimoda S, Mishima K, Higashiyama H, Idaira Y, Asada Y, Kitamura H, Yamasaki S, Hojyo S, Nakayama M, Ohara O, Koseki H, Dos Santos HG, Bonafe L, Ha-Vinh R, Zankl A, Unger S, Kraenzlin ME, Beckmann JS, Saito I, Rivolta C, Ikegawa S, Superti-Furga A, Hirano T. The zinc transporter SLC39A13/ZIP13 is required for connective tissue development; its involvement in BMP/TGF-beta signaling pathways. *PLoS ONE* 3 (11) : e3642, 2008.
- 14) Dai J, Shi D, Zhu P, Qin J, Ni H, Xu Y, Yao C, Zhu L, Zhu H, Zhao B, Wei J, Liu B, Ikegawa S, Jiang Q, Ding Y. Association of a single nucleotide polymorphism in growth differentiate factor 5 with congenital dysplasia of the hip: a case-control study. *Arthritis Res Ther* 10 (5) :R126, 2008.
- 15) Shi D, Ni H, Dai J, Qin J, Xu Y, Zhu L, Yao C, Shao Z, Chen D, Xu Z, Yi L, Ikegawa S, Jiang Q. Lack of association between the CALM1 core promoter polymorphism (-16C/T) and susceptibility to knee osteoarthritis in a Chinese Han population. *BMC Med Genet* 9: 91, 2008.

## 8. がんと先天異常症のゲノム・エピゲノム解析

稲澤 譲治<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>東京医科歯科大学硬組織疾患ゲノムセンター 硬組織疾患ゲノム構造解析部門

<sup>2</sup>東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子細胞遺伝



高精度BACアレイを開発し、27種類1700例以上のがんサンプルにおいてゲノムコピー数異常を解析し、検出した新規増幅やホモ欠失を指標にPAK4をはじめ27種類を超える候補がん遺伝子、およびLRP1Bをはじめ11個の候補がん抑制遺伝子を同定した。さらに、DNAメチル化領域のゲノムワイドスクリーニング法のBAC array-based MCA (BAMCA) 法を開発し、LAPTM5をはじめ、メチル化により機能消失する5

種類のがん抑制遺伝子候補を同定した。また、500例を超える本態不明の先天異常症のアレイCGH解析から、小脳脳幹部低形成に関与するCASKや角膜混濁・多趾症の原因となるBMP4ハプロ不全などを明らかにした。私たちが独自に開発したゲノムアレイは、従来の染色体検査を補完・代替する診断ツールとして2009年に実用化された。

## 9. 口腔癌における癌抑制遺伝子型microRNAのDNAメチル化異常

小崎 健一<sup>1,2</sup>、井本 逸勢<sup>1,2</sup>、稲澤 譲治<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>東京医科歯科大学硬組織疾患ゲノムセンター 硬組織疾患ゲノム構造解析部門

<sup>2</sup>東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子細胞遺伝



機能性低分子RNAであるmicroRNA (miRNA) は、既知の癌遺伝子や癌抑制遺伝子と同様に発癌・進展過程の分子機序へ深く関与することが明らかにされているが、近年、数種類の癌抑制遺伝子型miRNAに関して、癌細胞におけるDNA過剰メチル化などのエピゲノム異常によって発現抑制されていることが相次いで報告された。我々も最近、癌細胞株における網羅的発現解析にDNAメチル化解析を組み合わせた絞り込み等によって、腫瘍特異的DNA過剰メチル化により発現抑制される癌抑制遺伝子型miRNAとしてmiR-137とmiR-193aを見出し、その標的分子がCDK6とE2F6であることを報告した (Kozaki, et al., Cancer Res., 2008)。本研究では現在、癌細胞でDNAメチル化異常により発現抑制される新規癌抑制遺伝子型miRNAの単離・同定を目指して、口腔癌

を中心にやin vitro機能的スクリーニングやDNAメチル化解析による網羅的探索を試みている。口腔癌細胞株を用いたin vitro機能的スクリーニングでは、327種類のmiRNA配列を搭載した市販の合成二本鎖miRNAライブラリー (Pre-miR<sup>TM</sup> miRNA Precursor Library - Human V2, Ambion) を複数の癌細胞株へ遺伝子導入後、in vitro細胞増殖抑制活性を認めるmiRNAを癌抑制遺伝子型miRNAの候補遺伝子として選出し、且つDNAメチル化解析ならびに発現解析をも組み合わせた絞り込みを進めつつある。本研究における網羅的機能解析アプローチによって同定される癌抑制遺伝子型miRNAは、癌治療体系における新たなRNA創薬への応用や新たなテーラーメイド医療の実現に寄与するものと考えられる。

## 10. 口腔癌、悪性腫瘍骨転移の病理学的研究

津田 均<sup>1,2,3</sup>、菊池 良子<sup>2</sup>、大橋 一輝<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>東京医科歯科大学 硬組織疾患ゲノムセンター 口腔領域疾患・病理情報解析部門

<sup>2</sup>防衛医科大学校 病態病理学

<sup>3</sup>国立がんセンター中央病院 臨床検査部 病理検査室

<sup>4</sup>防衛医科大学校 整形外科



アレイ CGH 法にて卵巣癌でがん抑制遺伝子候補分子として見出された Connective tissue growth factor (CTGF) は、食道がんや前立腺がんにおいてはむしろがん遺伝子として働いているという報告がある。頭頸部扁平上皮癌において免疫組織化学的に CTGF の発現を検討した。CTGF の発現は 32% (34/107) の例に認められ、病期、分化度、リンパ節転移との関連は明らかでなく、全例の解析にて予後と有意な相関は見られなかったが、病期 II、III、IV 例では、CTGF 陽性群は CTGF 陰性群に比べ生存率が低い傾向を示した (Logrank test  $p = 0.031$ )、また、T2-T4 例においても CTGF 陽性群は陰性群に比し生存率が低い傾向を示した (Logrank test  $p = 0.020$ )。CTGF の発現が頭頸部癌患者の予後、特に局所進行扁平上皮癌の予後に関連することが示された。

Receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand (RANKL) や osteoprotegerin (OPG) は生体の骨リモデリングにおける骨吸収を担う破骨細胞の分化、

活性化にかかわる分子として注目されている。免疫組織化学法により転移性脊椎腫瘍で RANKL と OPG の発現を検索したところ、腎癌、前立腺癌、リンパ系腫瘍で高頻度に RANKL 発現を認めた。一方、検索したほとんどの腫瘍で OPG の発現を認めた。腫瘍の骨転移巣形成に RANKL、OPG は重要な役割を果たしているものと考えられた。乳癌、肺癌、前立腺癌、腎癌の細胞株を用いて定量 RT-PCR 法と免疫細胞化学法にて RANKL と OPG の発現を検索した。RANKL の mRNA レベルは乳癌、腎癌、前立腺癌で高い傾向にあり、OPG の mRNA レベルは乳癌、腎癌で高い傾向にあった。mRNA の RANKL/OPG 比は前立腺癌、乳癌の順に高かった。免疫細胞化学では大多数の細胞株に RANKL、OPG 発現は陽性であった。RANKL、OPG の発現の程度は癌腫間で様々であり、これらの分子は、癌の骨転移巣において癌種特徴的に異なった直接・間接のメカニズムによって破骨細胞生成に影響を及ぼしていると考えられた。

## 11. 口腔癌治療の現況と課題

小村 健<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>東京医科歯科大学 硬組織疾患ゲノムセンター 先端診断法開発部門

<sup>2</sup>東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科 顎口腔外科学分野



今日、口腔癌の治療成績は、画像診断の進歩による癌診断精度の向上や化学療法の進歩に加え、再建手術の導入による手術適応の拡大などにより、わが国における口腔癌の5年生存率は約70%にまで向上している。また、わが国においては癌治療の均霑化が唱えられ、口腔癌においてもエビデンスに基づいた標準的な治療が口腔癌治療ガイドラインとして2009年1月に提唱された。

しかし、口腔が摂食、咀嚼、嚥下、構音など日常生活を営んでゆく上で極めて重要な機能を担っていることもあり、治療に伴う障害がQOLに大きく影響

を与えることから、口腔癌の治療においては、個々の患者に応じた術前治療、術前治療効果に応じた原発巣切除範囲の縮小、頸部リンパ節転移に対する郭清範囲の縮小、超選択的動注療法などのオーダーメイドの治療を行い、根治とともに術後のQOLを確保する治療が必要である。

こうした状況のもと、当科では、CT、MRI、PET/CT、USによる画像総合診断、センチネルリンパ節生検、局所進行例はもとより術後機能を考慮した遊離組織移植による再建手術、Stage進行例に対する術前・術後の化学療法などにより、機能温存と治

療成績向上をはかってきた。

その結果、2001年～2008年までに経験した新鮮口腔癌症例（n=653）の5年累積生存率は、Stage I :98.4%（n=207）、Stage II :91.0%（n=238）、Stage III :87.3%（n=75）、Stage IV :77.6%（n=133）と良好であり、また、術後機能に関しても多くの症例で満足す

べき結果が得られていた。

しかし、口腔内多発癌を含む重複癌症例の治療には難渋し、また、Rouviereリンパ節転移を含む高度進展頸部リンパ節転移症例の治療成績は良好とはいえず、これらに対する治療については今後早急に解決すべき課題と思われる。

## 12. 口腔癌における先端的診断法開発のための分子基盤解析の変遷

森田 圭一<sup>1,2</sup>、伊東 大典<sup>1,2</sup>、小村 健<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>東京医科歯科大学 硬組織疾患ゲノムセンター 先端診断法開発部門

<sup>2</sup>東京医科歯科大学大学院 歯医学総合研究科 顎口腔外科学分野



口腔癌に対する治療は、摂食、嚥下、発音、審美といった患者のQOLに多大なる影響を及ぼすという特徴があり、他部位に発生する癌同様に早期発見・早期治療が治療成績の向上につながるであろうことは容易に想像される。また、根治性を追求した拡大手術ばかりを施行するのではなく、経過や予後の予測をも含む正確な診断に基づいたminimal invasive surgeryや機能温存治療を実践しなければ、国民に広く受け入れられる医療を実践していると言い難い。早期発見や正確な予測に必要なものは、まぎれもなく診断力であり、当部門としてはエビデンスに基づいた新規診断法の開発をめざして分子基盤解析を続けてきた。

硬組織疾患ゲノムセンターとして、バイオリソース蓄積体制の確立と網羅的遺伝子解析により幕を開けた当部門は、その後、豊富な症例数をもとにした臨床的データ解析、増殖・細胞死に関与するシグナル伝達経路の解明、既存マーカー候補の口腔癌における検証、癌細

胞検出マーカーの検討とminimal invasive surgeryへの応用、骨浸潤動物モデルの作製へと続いた。そして後半には、それまでの網羅的解析により得られた分子プロファイルから、個々のマーカー候補に対する分子機能解析を行う一方で、前癌病変診断についての分子スクリーニングを開始した。また、骨浸潤動物モデル解析を含む顎骨浸潤についての詳細な分子解析も行われ、癌細胞とその周囲の間質細胞との相互作用が顎骨浸潤に大きな影響を及ぼしていることが明らかになった。さらには、今後の先端的研究の新展開を考え、膨大なアーカイブが存在するホルマリン固定パラフィン包埋組織からの網羅的分子解析実現に向けた基礎的な研究も成果を見せた。今後、こうして得られた診断根拠分子は、その分子機能解析とともに診断精度を検証し、さらに高い診断精度を目指しつつ、統合的に臨床へ応用していくことが必要となる。

## 13. Apert型変異を含む可溶性FGFR2を用いた骨芽細胞表現型の制御

森山 啓司<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>東京医科歯科大学 硬組織疾患ゲノムセンター 未来医療展開部門

<sup>2</sup>東京医科歯科大学大学院 歯医学総合研究科 顎顔面矯正学分野



我が国においては先天性疾患に起因した咬合異常に対する歯科矯正の保険診療の適用範囲が拡大しつつあり、これら歯科医療分野の社会的ニーズも増加してきている。頭蓋冠縫合部早期癒合症を主症状とする先天性疾患であるApert症候群を有する患者に対する歯科矯正治療もその一つであり、中顔面部の

劣成長を伴い著しい反対咬合や開咬等の不正咬合を呈することから、その多くが外科的矯正治療の適応となり、チームアプローチを基盤とした治療方針の立案が必要となってくる。このような症例については、近年顎顔面領域に骨延長が適応され良好な成績を得ているものの、侵襲の大きな外科的療法に頼る部分

が大きいのが現状である。Apert症候群を引き起こす原因は、線維芽細胞増殖因子受容体2 (FGFR2)の細胞外領域の点変異による機能獲得に因ると報告されており、変異可溶型受容体による細胞内シグナルの制御は、頭蓋冠早期癒合症の非侵襲的な治療法と期待される。我々は病態成立の機序の一端を明らかにするとともに変異可溶型受容体を作製し、その有効性を細胞レベルで検証するなどその病態に基づい

た治療法開発に向けて一貫して取り組んでいる。今回、Apert症候群型の変異可溶型受容体を過剰発現するトランスジェニックマウスを作製し、マウス頭蓋冠由来の骨芽細胞を用いて、変異可溶型受容体のin vitroでの石灰化抑制やFGFR2シグナルタンパクのリン酸化抑制、移植実験によりin vivoにおいても骨様組織形成を抑制しているなどの興味深い知見が得られたので報告する。

## 14. 先天性多数歯欠損症におけるPAX9遺伝子変異と欠損歯数との関連

小川 卓也<sup>1</sup>、森山 啓司<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>東京医科歯科大学 硬組織疾患ゲノムセンター 未来医療展開部門

<sup>2</sup>東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科 顎顔面矯正学分野



永久歯胚の先天欠損は、顎顔面領域にみられる最も頻度が高い疾患の一つであり、永久歯胚の先天欠損を主訴に矯正歯科に来院する患者の数は少なくない。近年、転写因子であるPAX9の変異により常染色体性優性に非症候群性の先天性多数歯欠損症が引き起こされることが報告され、主に小・大臼歯を中心とした後方歯が欠損するとされている。しかし、PAX9に変異が同定されたとしても、特定の遺伝的変化により欠損歯数や欠損部位を特定するのは困難なことが現状である。現在のところ18変異が同定されており、そのうち8変異が欠損部位や欠損歯数などの臨床的表現型が明らかなDNA結合ドメイン内に認められるミスセンス変異である。そこで、それらのミスセンス変異を有する変異蛋白の機能解析ならびにバイオインフォマティクス的手法により構築した立体構造を解析し、PAX9の遺伝的変化と表現型の関連を検索することとした。方法として、ミスセンス変異を

有する変異蛋白の細胞内局在、DNA結合能、Bmp4やMsx1プロモーターに対する転写活性化能、ならびに同じく先天性多数歯欠損症の原因遺伝子であるMsx1との相互作用を解析した。8変異中7変異において、DNA結合能や、Bmp4ならびにMsx1プロモーターに対する転写活性化能の喪失程度と欠損歯数に関連性を認めた。1変異に関しては、DNA結合能やBmp4ならびにMsx1プロモーターに対する転写活性化能の喪失がみられなかったが、比較的多数の欠損歯を認めた。これはBmp4ならびにMsx1プロモーターに対するMsx1との相助作用が影響したためだと考えられる。以上より、PAX9のDNA結合能が欠損歯数を決定する要因の一つとなっていることが推測された。また、バイオインフォマティクス的手法により構築した立体構造を解析することで得られた知見は、機能解析により得られた知見と類似性を示しており、欠損歯数の予測に応用できると思われた。

# 硬組織疾患ゲノムセンター 各部門の紹介

## 硬組織疾患分子医科学研究部門

### 教授 野田 政樹

難治疾患研究所長、  
難治疾患研究所 分子薬理学 教授



### 准教授 江面 陽一

併任、難治疾患研究所 分子薬理学 准教授



硬組織疾患におけるゲノム解析に対応する分子病態生理学として形態学、分子生物学の観点から細胞増殖・細胞接着関連分子機能や、硬組織細胞の増殖・分化制御、骨浸潤・骨転移の病態生理の解明を目指す。また最も罹病率の高い硬組織疾患のうち骨粗鬆症について、その基盤となる骨量調節機構に関わる遺伝的な素因を探索しながら、そこで働く分子機構を明らかにしてゆくことで、有効な治療・予防法の開発に役立つ成果を目指している。

## 硬組織疾患ゲノム構造解析部門

### 教授 稲澤 譲治

併任、難治疾患研究所 分子細胞遺伝 教授



### 特任准教授 小崎 健一



### 准教授 井本 逸勢

併任、難治疾患研究所 分子細胞遺伝 准教授



ゲノム情報を基盤に疾患の新しい診断、治療、予防法の開発、ならびに基礎研究で得られた成果を臨床医学に展開する「トランスレーションリサーチ」に期待が寄せられている。当部門では、独自に開発したMCG (Molecular Cytogeneticsの略) アレイを用いて、口腔癌を対象としたゲノム一次構造異常やエピゲノム遺伝子制御機構、体系的遺伝子発現解析など統合的ゲノム解析を推進し、口腔癌の原因遺伝子探索と病態の解明、さらに、悪性度診断（個性診断）のバイオマーカーや治療の新規分子標的の単離・同定とそれらの分子メカニズムを明らかにすることによって、口腔癌の新たな診断法、治療法、予防法を開発し、テーラーメイド医療の実現に資する成果を目指している。また、顎顔面の形成異常などを伴う遺伝疾患を対象に、疾患遺伝子の探索や治療法開発に向けた病態解明研究を実施している。

## 硬組織疾患ゲノム機能解析部門

### 教授 三木 義男

併任、難治疾患研究所 分子遺伝 教授



口腔がんおよび骨軟部腫瘍を対象にゲノム科学を応用することによって発がん機構の解明をめざす。特にトランスクリプトーム情報を基盤に生命現象としてのがんの解明と同時に、その過程で得られる情報をがん治療に応用し、オーダーメイド医療の実現を目指した研究を展開する。具体的にはがんの抗がん剤感受性診断やリンパ節易転移性診断、良性悪性診断のための新規システムを構築し臨床応用を目指している。

## 骨軟部疾患・病情報解析部門

### 研究教授 石田 剛

併任、国立精神・神経センター国府台病院  
臨床検査部



骨軟部腫瘍は種類が多いうえに発生頻度が低く、また、分類も複雑である。さらに骨腫瘍の病理診断には、画像所見との対比が必須であるため、病理医には特に専門的知識と豊富な経験が要求される場所である。

骨軟部腫瘍において、遺伝子解析などの研究を展開するにあたり、あつかっている腫瘍の病理診断に誤りがないことが大前提となるが、病情報解析部門では、研究対象の腫瘍の正確な病理診断を保証し、遺伝子解析研究を基礎から支援する役割を担っている。また、形態学的アプローチを通じて研究の側面支援も本部門の重要な役割である。

## 口腔領域疾患・病情報解析部門

### 研究教授 津田 均

併任、国立がんセンター中央病院臨床検査部  
病理検査室



形態学的なアプローチにより硬組織腫瘍の研究を進めている。ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色組織標本の検鏡や免疫組織化学法による分子変化の同定を行い、定量RT-PCR法やウエスタンブロット法による

mRNAやたんぱく質のデータと比較している。またFISH法やPCR-LOH法により腫瘍におけるゲノムレベルの異常を同定し、頭頸部悪性腫瘍のほか、乳癌、膵癌、肝癌、卵巣癌、消化器癌などの診断マーカーや治療標的分子を見出した。腫瘍の骨転移巣や口腔癌でも同様のアプローチによる検討を行っている。他部門とも共同研究を行い、特に免疫組織化学による腫瘍組織における発現スクリーニング、マイクロダイセクションの際の癌細胞の同定などを担当している。

## 先端診断法開発部門

### 教授 小村 健

併任、口腔機能再構築学系 口腔機能再建学講座  
顎口腔外科学分野 教授



### 特任講師 伊東 大典



口腔癌に対する治療において根治性を確保するために、現在まで一定の安全域を設けた切除、転移の可能性のある頸部リンパ節の郭清を中心とし、これに放射線・化学療法を組み合わせた治療が行われてきた。しかし、これまでの診断技術を駆使しても、後発リンパ節転移や生命予後を完全に予測することは難しく、低侵襲治療やオーダーメイド治療実現のために、より正確な予測を可能にする診断技術が必要になってきている。

そこで当部門は、口腔癌および口腔前癌病変を対象とし、トップレベルの治療成績と豊富な臨床データをもとに、基礎と臨床のトランスレーショナルリサーチを推進し、エビデンスに基づいた先端的診断法の開発を目標とする。現在、臨床における病変組織のサンプリングおよびデータベース化をすすめ、当センター内他部門や他施設との共同研究を中心に、同組織サンプルや培養細胞株を用いた遺伝子およびタンパク解析を行っている。その中には、マイクロアレイを用いた新たな口腔前癌病変診断法の検討、網羅的解析により抽出した遺伝子の機能解析、プロテオミクスによるバイオマーカー開発の試みやリンパ節転移予測分子の検討が含まれる。当部門としては、これらバイオマーカーを用いて、口腔癌・前癌病変の早期発見・検診システムの構築、正確な診断に基づいた手術療法における minimal invasive surgery の実践を目指している。

## 先端治療法開発部門

### 教授 四宮 謙一

併任、先端医療開発学系  
先端外科治療学整形外科 教授



### 講師 阿江 啓介

併任、先端医療開発学系  
先端外科治療学整形外科 助教



本部門は先端外科治療学整形外科の骨軟部腫瘍グループのスタッフで構成されている。医科歯科大学の骨軟部腫瘍診療は癌研病院と提携して日本の骨軟部腫瘍の外科的治療において草分け的存在で常に時代の最先端をリードしてきた。その結果代表的疾患の骨肉腫で、近年は生存率は80%、局所の治療成績では患肢温存率は90%以上で再発率は10%以下となってきた。今後改善すべき課題としては全身的問題として転移症

例をいかに救命するかという腫瘍的問題と局所では腫瘍切除後の患肢機能をいかに再建するかという機能的問題の解決である。腫瘍的問題の研究では病理組織学的診断に苦慮する高分化型脂肪肉腫と脂肪腫の鑑別に有用な遺伝子の検索をマイクロアレイ技術を用いたゲノム解析と発現解析の両方でおこなってきた。また悪性腫瘍発生の解析を行うため発がんの一義的原因遺伝子とされている肉腫特異的な融合遺伝子(癌遺伝子)をiPS細胞に導入して肉腫発がんモデルの構築を行っている。機能的問題の研究では腫瘍切除により欠損した骨組織の再建を目的に、人工骨の開発、腫瘍に侵された骨を温熱処理したパストール骨の再生を目指した再生医療の研究を行っている。

整形外科医として、研究においては日常臨床で生じた疑問や治療上の問題点を解決することによりすぐに臨床にフィードバックできるトランスレーショナルリサーチをめざしている。

教授 森山 啓司

併任、顎顔面顎部機能再建学系  
顎顔面機能修復学 顎顔面矯正学分野 教授



顎顔面矯正学分野では、顎顔面矯正治療が対象とする疾患に即したグループ分けが行われており、各グループにおいて、その疾患の原因の解明、検査診断や治療法の改良を目的とした研究が行われている。その内容は、口腔顎顔面頭蓋における先天異常発症のメカニズムの解明ならびに、上顎骨ならびに歯槽骨延長治療法の開発、高圧酸素治療の適用効果など基礎研究から臨床研究にわたっている。さらに、顎顔面口腔機能の中枢性評価を行うために機能的磁気共鳴画像法(functional MRI)を用いた研究も行っている。下記が硬組織疾患にかかわる研究として、当分野で行っている研究である。

①頭蓋骨縫合早期癒合症の病態成立機構解明と治療法開発への基礎的研究: FGFR2の機能獲得型突然変異によって引き起こされるApert症候群のモデルマウスを作製、解析を行い、このモデル動物に対する可溶性FGFR2の有効性をin vivoにて検討している。

②マルファン症候群の歯周疾患における著しい歯槽骨吸収の機構解明: マルファン症候群は、重篤な歯周疾患が多発するが、その発症機構は不明である。マルファン症候群の疾患モデルマウスとして知られている弾性線維構成タンパクをコードするfibrillin-1の遺伝子改変マウスを用いて、歯周病原菌P.gingivalisを播種し、著しい歯槽骨吸収をみる実験系を確立し、歯周疾患重篤化のメカニズムの解明を行っている。

③家族性多数歯欠損症にみられる欠損部位と遺伝子変異との関係: 家族性多数歯欠損症の家系から、X線、歯の石膏模型を採得、さらに、ゲノムDNAを抽出し変異解析を行うことで、欠損部位ならびに欠損歯数と変異の関係を明らかにする。

④上顎骨ならびに歯槽骨延長術の治療法の改良ならびに、術後の高気圧酸素治療の適用効果の検討や、超音波画像診断の応用: 延長術の装置の改良、適切な活性化および保定期間について検討すると共に、仮骨形成の促進が期待される高気圧酸素療法に至適化を図っている。さらに、術後の硬組織変化を検討するためX線被爆がない超音波画像診断を行っている。

## 硬組織疾患ゲノムセンターの組織構成

1. 硬組織疾患分子医科学研究部門: 教授 野田 政樹 (併任; センター長)、准教授 江面 陽一 (併任)
2. 硬組織疾患ゲノム構造解析部門: 教授 稲澤 譲治 (併任)、准教授 井本 逸勢 (併任)、特任准教授 小崎 健一
3. 硬組織疾患ゲノム機能解析部門: 教授 三木 義男 (併任)
4. 骨軟部疾患・病情報解析部門: 研究教授 石田 剛 (併任)
5. 口腔領域疾患・病情報解析部門: 研究教授 津田 均 (併任)
6. 先端診断法開発部門: 教授 小村 健 (併任)、特任講師 伊東 大典
7. 先端治療法開発部門: 教授 四宮 謙一 (併任)、講師 阿江 啓介 (併任)
8. 未来医療展開部門: 教授 森山 啓司 (併任)

## 硬組織疾患研究プロジェクトの概念図

