

遺伝疾患と口腔・食道扁平上皮がん研究の最前線

要 旨 集



日 時 : 2012年2月16日(木) 15:00~18:00

場 所 : 東京医科歯科大学 共用講義室2
(M&Dタワー2階)

ごあいさつ

稲澤讓治

東京医科歯科大学 硬組織疾患ゲノムセンター センター長



このたび、硬組織疾患ゲノムセンターで展開し成果を上げている「遺伝疾患と口腔・食道扁平上皮がんの研究の最前線」をテーマに、第31回大学院医歯学総合研究科大学院セミナーと第5回硬組織疾患ゲノムセンター・シンポジウムを共催することとなりました。

硬組織疾患ゲノムセンターは9部門より構成され（右の組織構成を参照）、骨・骨軟部・歯科口腔領域などの種々の難治性疾患の臨床ならびに基礎研究を結集する集合体として、臨床病理学的な情報と分子生命科学的な情報を基盤に疾患の克服を目指す横断的研究を推進しています。

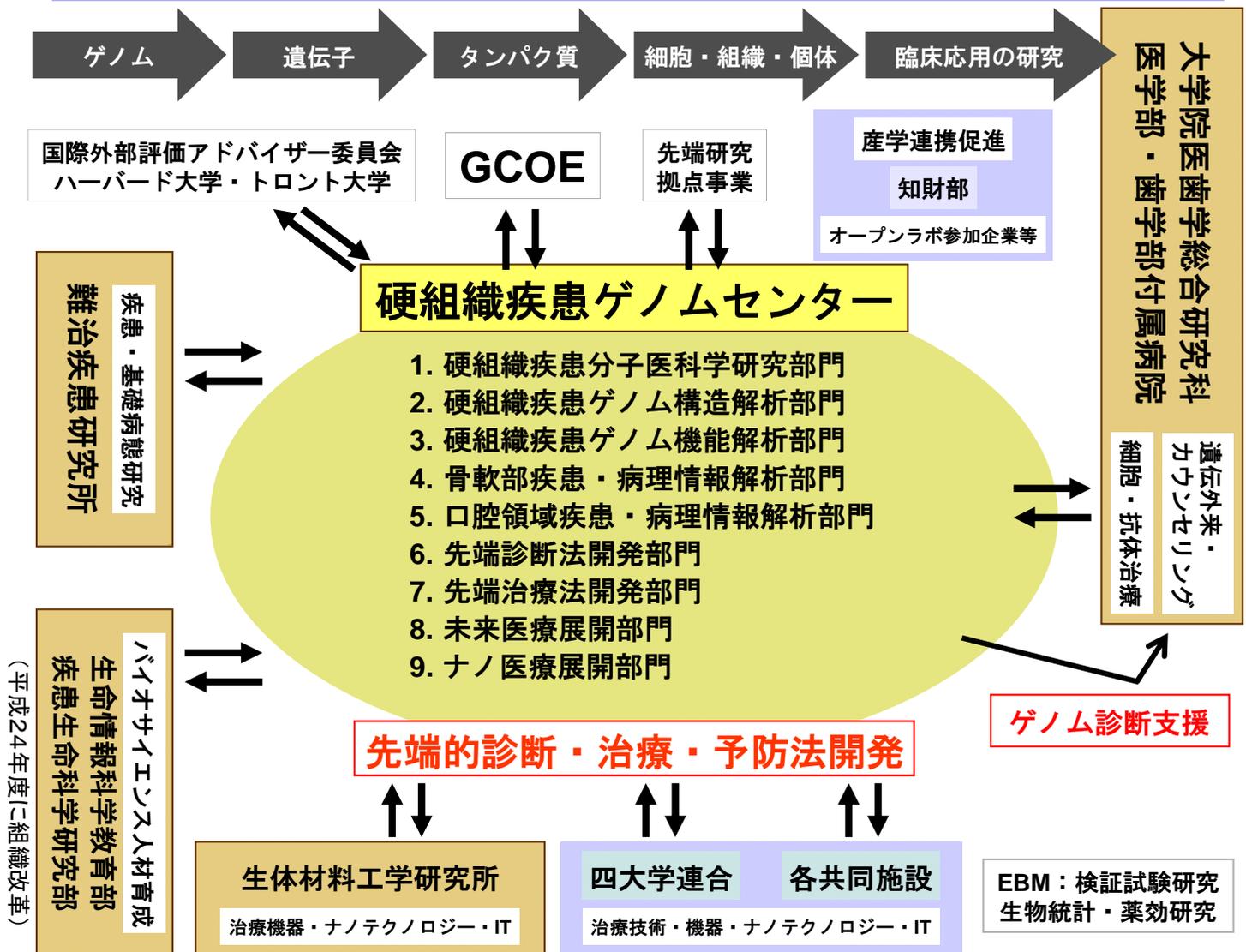
平成22年度からは文部科学省の教育研究事業の一環として「先端硬組織疾患ゲノム・ナノサイエンス統合プロジェクト」を展開させています。本プロジェクトは硬組織疾患のみならず医学と歯学が密接に関連する領域の疾患にフォーカスし、その病態をゲノム・エピゲノム解析により分子レベルで解明し、さらにナノサイエンスと統合させて新しい画期的な診断・治療・予防法を開発する基盤構築を目的としたものです。また、平成23年度からは文科省「次世代がん研究戦略推進プロジェクト」のもとで基礎研究者と臨床医の連携を強化し、アジア圏で発症頻度が著しく高い口腔・食道扁平上皮がんの分子標的薬ならびにコンパニオン診断法の開発のためのシーズ探索を開始しました。

私たちはゲノム医科学とナノサイエンス科学とを統合する先端研究によって、未だ解決されていない口腔・食道がんや多くの顎顔面形成異常を伴う遺伝性疾患の原因を究明して早期診断法や効果的な治療法および革新的な予防法を開発し、国民の健康と生活に安心と安全をもたらすことを目指します。

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)、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; センター長)、特任講師 林 深
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・病理情報解析部門:
5. 口腔領域疾患・病理情報解析部門: 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 森田 圭一
7. 先端治療法開発部門: 教授 大川 淳 (併任)、特任助教 木村 文子
8. 未来医療展開部門: 教授 森山啓司 (併任)、特任助教 小林 起穂
9. ナノ医療展開部門: 准教授 佐々木 善浩 (併任)

硬組織疾患研究プロジェクトの概念図



〈PROGRAM〉

15 : 00

開会の辞 大山 喬史 学長

Opening remarks: Takashi Ohyama, President

総合司会 稲澤 譲治 教授 [医歯学総合研究科 分子細胞遺伝学分野]

General Chairs Johji Inazawa, Professor, Dept. of Molecular Cytogenetics

三木 義男 教授 [医歯学総合研究科 遺伝子応用医学分野]

Yoshio Miki, Professor, Dept. of Applied Gene Medicine

【第1部】座長 稲澤 譲治 教授 [医歯学総合研究科 分子細胞遺伝学分野]

[Section 1] Chair: Johji Inazawa, Professor, Dept. of Molecular Cytogenetics

15 : 10

1. 森山 啓司 教授 [医歯学総合研究科 顎顔面矯正学分野] 5

「顎顔面形成不全の基礎と臨床の最前線」

Keiji Moriyama, Professor, Dept. of Maxillofacial Orthognathics

“Overview of maxillofacial dysplasia and recent advances in clinical treatment”

15 : 35

2. 林 深 特任講師 [硬組織疾患ゲノムセンター] 7

「全国展開による多発奇形を伴う精神発達遅滞のゲノム解析結果」

Shin Hayashi, Project junior Associate Professor, Hard Tissue Genome Research Center

“Genomic analysis of patients of multiple congenital anomalies and mental retardation”

【第2部】座長 小崎 健一 准教授 [難治疾患研究所 分子細胞遺伝学分野]

[Section 2] Chair: Ken-ichi Kozaki, Associate Professor, Medical Research Institute

16 : 00

3. 清野 透 分野長 [国立がん研究センター・研究所・ウイルス発がん研究分野] 9

「口腔・食道扁平上皮癌と HPV 感染」

Tohru Kiyono, Chief, Virology Division, National Cancer Center Research Institute

“Oral and esophageal squamous cell carcinoma and infection of human papillomavirus (HPV)”

16 : 25

4. 津田 均 科長 [国立がん研究センター・中央病院・病理科・臨床検査科] 11

「食道扁平上皮癌の疫学と field cancerization」

Hitoshi Tsuda, Chief, Dept. of Pathology and Clinical Laboratories, National Cancer Center Hospital

“Epidemiology and field cancerization of esophageal squamous cell carcinoma”

休憩 Break 16:50-17:00

【第3部】座長 三木 義男 教授 [医歯学総合研究科 遺伝子応用医学分野]

[Section 3] Chair: Yoshio Miki, Professor, Dept. of Applied Gene Medicine

17:00

5. 小村 健 教授 [医歯学総合研究科 顎口腔外科学分野] 13

「口腔扁平上皮がん治療の最前線」

Ken Omura, Professor, Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery

“Recent advances in the treatment of oral squamous cell carcinoma”

17:25

6. 河野辰幸 教授 [医歯学総合研究科 食道・一般外科学分野] 15

「食道扁平上皮がん治療の最前線；口腔・咽頭・食道がんトータルケアの重要性」

Tatsuyuki Kawano, Professor, Dept. of Esophageal and General Surgery

“Recent advances in the treatment of esophageal squamous cell carcinoma (SCC); the importance of comprehensive care for oral, pharyngeal and esophageal SCCs”

17:50-18:00

閉会の辞 森田 育男 研究担当理事・教授 [医歯学総合研究科 分子細胞機能学分野]

Closing remarks: Ikuo Morita, Trustee/Professor, Dept. of Cellular Physiological Chemistry

顎顔面形成不全の基礎と臨床の最前線

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

顎顔面矯正学分野

教授 森山 啓司

顎顔面領域は多数の臓器器官を包含し複雑な発生過程を有することから形成不全発症の好発部位として知られていて、全先天異常患者の約7割に何らかの表現型が見いだされると言われている。当分野では、これら顎顔面領域の先天異常に対し、包括的治療計画に基づくチーム医療により歯科矯正学的立場から患者の QOL 向上に寄与することを目指して臨床に取り組んでいる。また研究活動においては、全国随一の患者数を誇る本学歯学部附属病院から得られたバイオリソースを基盤として、顎顔面先天異常の原因究明ならびに新たな診断・治療法の確立を目ざしてデータの蓄積を行っている。

頭蓋縫合早期癒合症(craniosynostosis)は、出生後に何らかの原因で頭蓋縫合の早期癒合を生じて二次的に頭蓋変形や頭蓋内圧の亢進を来す病態と定義される。Apert 症候群は 100 万出生中約 15.5 人の割合で発症する常染色体優性遺伝性の疾患で、冠状縫合の早期癒合、眼球突出、四肢の合指症に加えて、中顔面部の劣成長や重度の不正咬合などの症状を併発することが知られている。近年の研究から症候群性の頭蓋縫合早期癒合症の多くは、fibroblast growth factor receptor (FGFR)の変異によって生じることが明らかとなってきたが、Apert 症候群についても FGFR2 における 2 種類の機能獲得型変異 (S252W / P253R)が報告されている。

本講演では Apert 症候群に対する外科的矯正治療の臨床例を供覧するとともに、本疾患特異的な骨芽細胞の表現型と Apert 型変異を有する FGFR2 可溶性受容体を用いた骨芽細胞の分化制御に関する最近の知見について述べてみたい。

<メモ>



「略歴」

- 1986 東京医科歯科大学歯学部卒業
- 2000 東京医科歯科大学大学院歯学研究科修了（歯科矯正学第二講座）
- 1992-1994 テキサス大学サンアントニオ校医学部内科（内分泌代謝） 博士研究員
- 1994-1997 東京医科歯科大学歯学部歯科矯正学第二講座 助手
- 1997 東京医科歯科大学歯学部歯科矯正学第二講座 講師
- 1998-2007 徳島大学歯学部歯科矯正学講座 教授
- 2007-現在 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎顔面矯正学分野 教授

全国展開による多発奇形を伴う精神発達遅滞のゲノム解析結果

東京医科歯科大学硬組織疾患ゲノムセンター

特任講師 林 深

知能指数 70 以下で定義される精神遅滞 (mental retardation; MR) は発達期における知的能力の障害によって特徴づけられ、全人口の約 1~3% に存在する。また、3 つ以上の奇形を有する多発奇形 (multiple congenital anomalies; MCA) は全出生の約 3% に観察される。これらの先天異常疾患は長期的な医療ケアを必要とするにも関わらず、表現型 (phenotype) から臨床診断がつくのは全体の約 2 割とされており、これらの未診断症例を遺伝形質 (genotype) の面から病態解明してゆくことは、臨床・研究の両面において重要な課題であると考えられる。ただし、従来広く用いられてきた染色体核型分析によって異常を検出する割合は 10~15% 程度にとどまっていた。

しかし、近年ゲノム解析技法は急速な発達を見せており、過去 10 年間のあいだに高感度かつ高精度にゲノムのコピー数異常や SNP を検出することができるアレイ CGH・SNP アレイ、短時間でゲノムシーケンスを読むことが可能な次世代シーケンサーなどの技法が開発・応用されてきた。これらにより、様々な先天異常疾患の疾患原因となる genotype 異常が解明されている。

当教室では全国の医療施設から原因不明かつ染色体核型正常である多発奇形を伴う発達遅滞 (MCA/MR) 症例を収集し、診断型・全ゲノム型の 2 種類のゲノムアレイを用いた 2 段階スクリーニングによって 646 例中 130 例 (20.1%) に疾患原因となるゲノムコピー数変化 (copy number variant; CNV) を検出した。これらの CNV は、疾患原因遺伝子を探求する手がかりとなる。1 例として、小頭症・小脳脳幹部低形成を伴う MCA/MR 症例に見いだした CNV に含まれる疾患原因遺伝子として *CASK* 遺伝子を指摘するとともに、同様の phenotype を示した新規 10 症例を収集・解析していずれにも *CASK* 異常を検出し、genotype-phenotype の連関を明らかにした研究が上げられる。

これらの研究を通じ、従来 phenotype の面からは MR という概念で包括的に捉えられてきた疾患群を genotype 解析によって再評価した。これは単に診断を確定するだけではなく、病態を解明し、潜在的な症例を発見・診断して情報を収集し、治療や療育につなげることが期待できる。また、近年体細胞におけるエピゲノム変化と遺伝子発現・中枢神経系機能変化との関連が報告されており、ゲノム・エピゲノムの包括的理解は MR 病態理解の基盤となることが期待される。

現在ではこれらの蓄積を基盤に、なお原因不明である MCA/MR 症例の SNP アレイを用いた解析、高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた各々の CNV 解析と CNV 生成機構の解明、phenotype を付加的に修飾する微細 CNV の検出など、複数のゲノム解析技法を用いた多面的アプローチによって MCA/MR の疾患原因を探求している。最新の成果を交えて概説する。

<メモ>



略歴：

平成 10 年 3 月 東京医科歯科大学医学部 卒業
平成 10 年 5 月 東京医科歯科大学小児科医局 入局
平成 15 年 4 月 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科発生発達病態学 入学
平成 19 年 3 月 同上学位取得 終了
平成 19 年 4 月 東京医科歯科大学難治疾患研究所分子細胞遺伝 特任助教
平成 22 年 8 月 東京医科歯科大学硬組織疾患ゲノムセンター 特任講師

口腔・咽頭・食道扁平上皮癌と HPV 感染

国立がん研究センター研究所

発がんウイルス研究分野

分野長 清野 透

16 型、18 型を含む約 15 の型の HPV 感染は子宮頸がん発症にほぼ必須のリスク因子である。一方、頭頸部がんにおいては 15-30%から 16 型または 18 型の HPV DNA が検出されており因果関係もほぼ確定している。中咽頭がんは近年世界的に増加傾向に有り、増加の著しい国では HPV 陽性率が高く 70%を超えている。日本においても最近の報告では約半数が HPV 陽性であると言われている。中咽頭がんの罹患率増加は若年者における性行動、特にオーラルセックスによるとの見方が強い。頻度は低いが食道の一部からも HPV 陽性例が報告されている。また、台湾など一部の地域では非喫煙者の肺がんから高頻度に HPV が検出されている。HPV は本来、皮膚あるいは粘膜の扁平重層上皮を宿主としてその分化と共に増殖する。肛門周囲、外陰部、子宮膣部、子宮頸部などは HPV 感染病変の好発部位であるが、がんの大部分は子宮頸部の S-C ジャンクションから発生する。HPV ウイルス粒子の産生は子宮頸部感染病変では少なく、外陰部や子宮膣部の方が多いと言われている。このように、ウイルス増殖に適した宿主細胞より少し異なる細胞においてがんが好発している。また、大部分の子宮頸がんにおいて HPV DNA はクロソナルに宿主染色体に組み込まれており E6 と E7 が高発現している。がん化の責任遺伝子は E6 と E7 であるが、がんの起源細胞である基底細胞においては E6 と E7 の発現は低い。E6 と E7 が基底細胞で高発現するためにはウイルスゲノムの組み込みなどが必要であり、これががん化への律速段階ではないかと私たちは推測している。この組み込みはレトロウイルスなどと異なり HPV にとっては「事故」であり偶然に左右される稀なステップである。一旦基底細胞で E6 と E7 が高発現されると、p53 と pRB の不活化による両経路の異常や、テロメラーゼの活性化など、がん細胞で最も共通に見られる 3 つの異常を一挙に獲得することになる。これらの異常を獲得した前がん細胞はすでに過増殖能、老化抵抗性、アポトーシス抵抗性などを獲得しており、さらなる遺伝子異常とその蓄積が起きやすくなっている。また、HPV の型によるがん原性の差が疫学的に示されているが、この差は E6 と E7 の生物学的活性の強さ、持続感染への移行しやすさ、「事故」の起きやすさなどを反映していると考えられる。私たちは正常子宮頸部角化細胞や舌角化細胞の不死亡からがん化までを *in vitro* で再現するモデルを作成し、その詳細な解析を進めている。これまでの解析より、E6 と E7 の高発現は子宮頸がんや舌がんの多段階発がんのかんりの部分を担っており、その後のがん化までに必要なドライバーは 1-2 個のがん遺伝子の活性化で十分であることが示唆されてきている。食道角化細胞や気管支上皮細胞を用いても同様の結果が得られている。HPV 陰性の口腔・咽頭・食道がんのリスク因子として喫煙とアルコールが上げられているが、E6 と E7 のがん化における役割を担うには p53 経路と p16/pRB 経路の異常、TERT の活性化のみでは不十分であることも示されている。

<メモ>



[略歴]

- 1984年3月 名古屋大学医学部卒業
- 1984年5月 みなと協立病院（現協立総合病院）勤務
- 1986年4月 愛知県がんセンター 研究員
- 1995年4月 同上 主任研究員を経て室長
- 1996年9月 フレッドハッチンソンがん研究センター Research Associate
- 1998年9月 愛知県がんセンター ウイルス学部 室長（復職）
- 2002年4月 国立がんセンター研究所 ウイルス部 部長
- 2011年11月 国立がん研究センター研究所 分野長（改組による名称変更）

食道扁平上皮癌の疫学と field cancerization

国立がん研究センター中央病院

病理科・臨床検査科

科長 津田 均

Field cancerization は未知の発癌物質によって持続的に晒された上皮の一領域に癌が多中心性に発生することをいう。¹⁾ 臓器内の多発癌およびその周辺領域内での多中心性発癌がこれに該当し、頭頸部・食道の上皮に多発する扁平上皮癌はその代表的なものである。

わが国では食道癌の大部分が扁平上皮癌であり、多中心性発生の傾向があり、咽頭癌との合併例も多い。特に、表層性食道癌は男女比 98 : 1 と特に男性に多く、28%が多中心性に生じ、13%(多発食道癌例では 25%)に咽頭癌合併を認める。²⁾ 疫学的研究によりわが国の食道扁平上皮癌の発生要因として喫煙、飲酒との強い関連が示されている。³⁾

病理組織学的には食道癌周辺の重層扁平上皮には、ヨード (ルゴール) 不染帯として認識される領域がしばしばみられる。これらの領域の多くは軽度～高度の異形成 dysplasia の像を示す。ヨード不染帯は、飲酒量や食道・咽頭の多発癌と関連することも示されており、field cancerization を示す扁平上皮領域を表す 1 指標と考えられる。⁴⁾

Field cancerization を分子レベルで説明するための研究が行われてきた。食道癌の約半数の例でがん抑制遺伝子 *p53* の変異が検出されるが、その周辺のヨード不染帯における重層扁平上皮では、*p53* 遺伝子変異の頻度は低いものの、*p53* 蛋白質の核内蓄積が高頻度で見られ、発癌物質への暴露に伴った DNA 変異の蓄積が示唆される。⁵⁾ また周辺の重層扁平上皮においていくつかの遺伝子プロモータ領域の DNA メチル化レベルが上昇し、特に喫煙者で高いことも示されている。⁶⁾ 後天的な染色体変化については典型的な場合、軽度異形成の時点で 3p、9q の欠失が起き、高度異形成～上皮内癌の時点で 9p、17p の欠失が生じ、浸潤癌では cyclin D1, EGFR 遺伝子の増幅が見られることが知られている。⁷⁾

また、わが国の食道癌患者において、acetaldehyde dehydrogenase 2 (*ALDH2*) の多型が食道、咽頭の扁平上皮癌への易罹患性との関連が示されており、非活性型の *ALDH2* 対立遺伝子 (*ALDH2-2*) を有する患者の 79%がヨード不染帯を伴うが、活性型 *ALDH2-1* のみを有する患者ではその頻度は 21%にとどまることも示された。⁸⁾ 非活性型 *ALDH2* 対立遺伝子を有する個体では、飲酒後のアルデヒド代謝機能の低下が食道扁平上皮癌発生に有意に関与している可能性がある。次世代シーケンシングや SNP アレイなどの技術による解析も進んでおり、食道における field cancerization の分子機構解明が期待される。

【参考文献】

1. Slaughter DP et al. "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium. *Cancer* 1953;6:964-8.
2. Kanamoto A, et al. Clinicopathological study of multiple superficial oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:1712-5.
3. Oze I et al. Alcohol drinking and esophageal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 2011;41(5):677-692.
4. Nakanishi Y, et al. The clinicopathologic significance of small areas unstained by Lugol's iodine in the mucosa surrounding resected esophageal carcinoma. *Cancer* 1998;82:1454-9;

5. Nakanishi Y, et al. p53 expression in multicentric squamous cell carcinoma and surrounding squamous epithelium of the upper aerodigestive tract. Cancer 1995;75:1657-62.
6. Oka D, et al. The presence of aberrant DNA methylation in noncancerous esophageal mucosae in association with smoking history. Cancer 2009;115:3412-26.
7. 佐々木博己、他. がんのゲノム解析と診療への応用 上部消化管腫瘍. 日本臨床 1996;68 (増刊 8) : 444-450.
8. Muto M, et al. Association between aldehyde dehydrogenase gene polymorphisms and the phenomenon of field cancerization in patients with head and neck cancer. Carcinogenesis 2002;23:1759-65.

<メモ>



[略歴]

昭和 59 年 3 月 防衛医科大学校卒業

昭和 59 年 5 月 初期研修医

昭和 61 年 6 月 がん研究振興財団リサーチレジデント

(国立がんセンター研究所病理部)

平成元年 4 月 国立がんセンター研究所病理部研究員

平成 10 年 4 月 国立がんセンター研究所病理部室長

平成 12 年 5 月 防衛医科大学校准教授 (病態病理学講座)

平成 20 年 6 月 国立がんセンター中央病院医長 (臨床検査部病理検査室)

平成 22 年 6 月 国立がん研究センター中央病院 病理科・臨床検査科科長

現在に至る

口腔扁平上皮がん治療の最前線

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

顎口腔外科学分野

教授 小村 健

わが国において、口腔がんは全がんの約2%と罹患率は低いものの、人口の高齢化とともに罹患数は徐々に増加する傾向にある。そのなかで口腔がんの治療成績は早期診断とともに、画像診断や再建手術の進歩や化学療法剤の開発・導入などに伴い向上しつつあるが、一方では高齢者や手術拒否例など難しい対応を迫られることも多く経験するようになっている。

一般的に、stage I、IIの早期口腔がんでは外科療法あるいは放射線治療の単独治療が、stage III、IVの進行口腔がんではこれらに化学療法を含めた集学的治療が推奨されている。口腔は摂食、咀嚼、嚥下、構音など人が日常生活を営む上で基本的で重要な機能を担っているため、治療に伴う障害はQOLに大きな影響を与える。そのため口腔がんの治療においては、症例毎に病態に患者の希望を加味した治療法がとられる。

当科では、CT、MRI、PET/CT、USによる総合的な画像診断、センチネルリンパ節生検、進行がんはもとより早期がんにおいても術後機能を考慮した遊離組織移植による再建手術の併用、進行がんに対する集学的治療では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、放射線化学療法などのオーダーメイド治療を行い、QOLの確保と治療成績の向上をはかってきた。

その結果、2001年～2010年までに経験した口腔がん症例 (n=859) の5年累積生存率はstage I : 98.4% (n=288)、stage II : 94.7% (n=294)、stage III : 84.4% (n=99)、stage IV : 80.2% (n=178) と進行がんにおいて良好であり、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る。しかし、頸部リンパ節転移進展例など進行がんの中にはなお成績不良な症例も多く、術後の補助療法についてはさらに検討すべきものと思われる。また自験の口腔がん症例においても、治療後に口腔の多発がんを約5%、重複がんを約10%に認めることから、これらの予防法ならびに早期診断法についても検討すべきものと思われる。

<メモ>



[略歴]

昭和50年3月 東京医科歯科大学歯学部卒業
昭和52年8月 東京大学大学院医学研究科 中退
昭和61年4月 千葉県がんセンター頭頸科 医長
平成 7年4月 千葉県がんセンター頭頸科 主任医長
平成13年4月 東京医科歯科大学大学院 教授（顎口腔外科学分野）
平成20年4月 東京医科歯科大学 学長特別補佐

食道扁平上皮がん治療の最前線；
口腔・咽頭・食道がんトータルケアの重要性

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
食道・一般外科学分野
教授 河野 辰幸

診断・治療技術の進歩により食道癌の治療成績はこの20年間に著しく向上し、患者の生命予後のみならず、治療関連の有害事象、遠隔期QOLの面などで明らかな改善が見られる。その最も大きな要素は表在性食道癌が日常的に発見されるようになったことであり、それに応じて導入された内視鏡的切除術（EMR, ESD）など低侵襲食道機能温存療法の積極的活用である。さらに、放射線照射や抗癌剤化学療法が集学的治療における地位を高めるとともに、標準的治療法の一つとしての立場を確立しつつあることも大きい。

食道癌の治療では、各患者の背景に応じそれぞれの治療法で期待される効果と生体への侵襲度、奏功しない場合の対策、治療に伴う有害事象の制御などを考慮するとともに、診断精度の限界を補う治療戦略をいかに立てるか、など、患者を総体として捉える姿勢が特に重要である。教室では最近の20年間に通常臨床で行われた食道癌の診断と治療法のほぼ全てを実施してきたが、最近では、食道癌における早期診断法を応用しての咽頭癌早期診断法の提唱やそれに基づく頭頸部外科領域との共同診療、更には、最新の消化管内視鏡を使用して口腔・咽頭・食道を総合的に検査するシステムの構築を進めつつある。

食道・頭頸部領域における field cancerization は古くから提唱されている概念であり、この領域での多重（多発、重複）癌リスクは良く知られている。それに関連し、特に食道癌発生におけるアルコール代謝酵素の遺伝子多型が注目されてきた。最近では国際的な評価として、アルコールの代謝過程で発生するアセトアルデヒドが癌の明らかな原因物質と認定される（Acetaldehyde associated with consumption of alcoholic beverages, Group I, IARC）など、体内代謝産物が発癌物質になる得るとされることの意味は大きい。アルコールはアルコール脱水素酵素によりアセトアルデヒドとなり、それは主にアセトアルデヒド脱水素酵素2（ALDH2）により酢酸へと代謝されるが、日本人の約半数はALDH2の低活性ないし不活性型の遺伝子型を持つと言われ、特に低活性型日本人のアルコール過飲が大きなリスクとなる。教室においては、食道癌診療との関連で口腔・咽頭癌の早期発見例が急増しつつあり、field cancerizationの研究にも新たな展開が期待される。

難治と言われてきた口腔・咽頭・食道癌であるが、臨床的には既に治る癌の範疇に入るものである。この領域での多重癌の実態が解明されつつある現在、これらの癌では、従来にも増して総合的な診療が重要になっている。今後、関連診療科の協力により治療成績の更なる向上を図るとともに、癌の発生と進展のメカニズムを一層明らかにすることで、新たな治療法の開発や新診療体系の構築などをはかっていく必要がある。

<メモ>



略歴：

昭和 51 年 3 月 東京医科歯科大学医学部 卒業
昭和 51 年 4 月 東京医科歯科大学医学部 外科学第 1 入局
昭和 61 年 5 月 東京医科歯科大学医学部 外科学第 1 助手
昭和 63 年 4 月 国家公務員等共済組合連合会九段坂病院 外科 医長
平成 元年 10 月 東京医科歯科大学医学部 外科学第 1 助手
平成 5 年 9 月－12 月 ミュンヘン工科大学医学部附属病院 外科
平成 10 年 12 月 東京医科歯科大学医学部 外科学第 1 講師
平成 12 年 7 月 東京医科歯科大学大学院 血流・血管応用外科学 助教授
平成 12 年 9 月－13 年 2 月 コロンビア大学・コーネル大学付属ニューヨーク病院 胸部外科
平成 22 年 2 月 東京医科歯科大学大学院 血管・応用外科学（現食道・一般外科学） 教授