



耳鼻咽喉科学講座

基礎研究から難治性疾患の 新たな治療を探る!



主任教授 室野 重之

耳鼻咽喉科学講座では、耳科学・鼻科学・口腔咽喉科学・喉頭科学・頭頸部外科学・頭頸部腫瘍学の多岐にわたる領域の臨床および研究を行っていますが、ここでは最近主に取り組んでいる「ウイルスと癌」に関する研究の一部を紹介します。

中咽頭癌とHPV

頭頸部癌のリスクファクターは一般に喫煙・飲酒であることが知られています。一方、近年、中咽頭癌とヒトパピローマウイルス (HPV) の関連が非常に注目され、新たなリスクファクターとして認識されています。

私たちは、HPV関連中咽頭癌の腫瘍特性を解明する基礎研究を行うとともに、臨床へ応用可能なバイオマーカーの開発も試みており、非侵襲的に採取できるうがい液に注目しています。うがい液中にHPVを検出することが診断に役立つことを見出したのみならず、治療終了後のうがい液中のHPVが病勢を反映することも見出しました。現在は、治療終了後のうがい液中のHPVを予後予測因子として層別化治療を目指すための研究をさらに進めています。

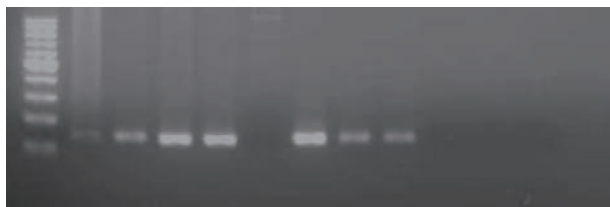


写真1 中咽頭癌患者のうがい液からHPV DNAを検出

上咽頭癌とEBV

上咽頭癌は日本では頻度の低い癌ですが、高転移性であることが特徴です。上咽頭癌の発癌にはEpstein-Barrウイルス (EBV) が関与し、癌細胞にはEBVが潜伏感染しており発現するウイルス蛋白質は限られています。

私たちは、ウイルス蛋白質のうち潜伏膜タンパク1 (LMP 1) に注目して、EBV関連腫瘍である上咽頭癌がなぜ高転移性であるのかを解明しています。LMP 1は転写因子であるNF- κ Bを活性化しMMP-9などの細胞外基質分解酵素や、VEGFなどの血管新生因子を誘導する、あるいはE-カドヘリン発現を減弱させるなど、転移を促進の方向へ働かせる作用を有することが判明しました。これらのシグナル伝達経路を抑制する薬剤により転移能を抑えることができないか、研究を進めています。

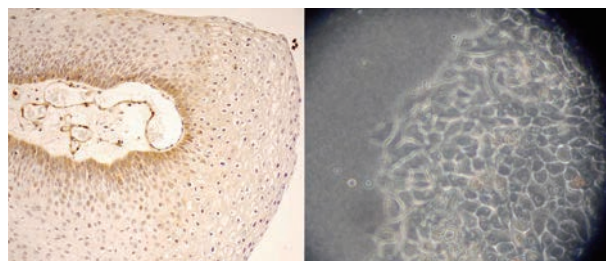


写真2 喉頭乳頭腫の毛細血管周囲にVEGFが発現(左) 培養細胞モデルはできるか? (右)

再発性喉頭乳頭腫

再発性喉頭乳頭腫は低リスク型のHPVが関与する良性腫瘍ですが、臨床的には再発をくり返す非常にやっかいな疾患です。手術では限界があり、補助療法が望まれますが、決定的なものはないのが現状です。

私たちは、喉頭乳頭腫は血管新生が目立つことに注目し、血管新生因子であるVEGFを標的とした治療の導入を検討しています。その礎として、喉頭乳頭腫の組織において腫瘍中心部の毛細血管の周囲にVEGFが発現していることを確認しました。現在、VEGF発現に関わるHPVのウイルス蛋白の同定を試み、創薬の一助となるよう努めています。また、新たな薬物療法を探索するために、喉頭乳頭腫の培養細胞モデルやpatient derived xenograftモデルの作成にも取り組んでいます。

センチネルリンパ節

ウイルス関連ではありませんが、口腔癌のセンチネルリンパ節に関する研究も行っています。センチネルリンパ節とは癌がはじめて転移するリンパ節のことですが、癌が転移してくるよりも先に免疫寛容状態が誘導され、免疫学的な前転移ニッチを形成しているとの仮説をたて検証しています。免疫寛容環境を解除する治療戦略への発展が期待されます。

当講座は、研究はもちろん臨床に興味のある方も、その他の活動(懇親会など)で雰囲気を楽しみたい方も、いつでもウェルカムです。お気軽に連絡ください。

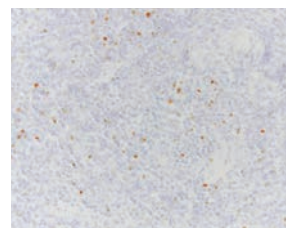


写真3 舌癌のセンチネルリンパ節におけるFOXP3 (制御性T細胞の指標) 免疫染色