

My Thesis (私の学位論文)

医歯薬学研究部 口腔内科学分野 東 雅之

Masayuki Azuma, Yoshio Hayashi, Hideo Yoshida, Tetsuo Yanagawa, Yoshiaki Yura, Akemichi Ueno, Mitsunobu Sato:

Emergence of differentiated subclones from a human salivary adenocarcinoma cell clone in culture after treatment with sodium butyrate.

(酪酸ナトリウム処理による培養ヒト唾液腺腺がん細胞からの分化細胞の出現)

Cancer Research 46:770-777, 1986 [本文へのリンク](#)

私は 1981 年に大阪大学歯学部を卒業後、直ちに新設されたばかりの徳島大学歯学部へ赴任した。その当時まだ歯学部にはすべての講座が設置されていたわけではなく、私が赴任した口腔外科学第二講座も開設 2 年目という新しい講座であった。なぜ私が口腔外科学第二講座を選んだかということ、主任教授であった佐藤光信先生から学生時代に勧誘の手紙を頂いたということ、佐藤先生（当時は大阪大学歯学部口腔外科学第一講座・講師）が私の一診（6 年時の臨床実習）時代のライター（指導教員）であったことが要因であった。更にその他の講座構成教員（吉田助教授、梁川講師、由良助手）もすべて学生時代に教えを頂いた先生方であったため、これも赴任を決意させる誘因となった。

新設 2 年目の講座であったにもかかわらず、佐藤先生の研究に対する熱い思いが既に現れ始めており、入局後暫くして私も研究を行うよう直接指示された。研究テーマは、佐藤先生が大阪時代から行っておられた「風疹ウイルスの持続感染細胞の樹立」であった。どうして風疹ウイルスかということ、大阪大学では宮崎 正先生（当時口腔外科学第一講座・教授）が唇顎口蓋裂治療をメインとしておられたためである。その当時唇顎口蓋裂発症の原因の一つとされていたのが風疹ウイルスであり、このウイルスが口蓋突起部細胞に感染することにより口蓋裂が引き起こされるという仮説のもと、研究が行われていたものと理解している。その当時私は全くウイルスというものに対する認識・知識・実験手法も持ち合わせていなかったため、持続感染細胞を樹立するためかなりの時間と労力を費やした記憶がある。その際、「ウイルス実験学・国立予防衛生研究所学友会編、丸善株式会社」は多いに役立つものである。その後、間接蛍光抗体法にて細胞が緑色に光り、感染が成功した時には自分にも出来るんだ、という微かな自信を持った思い出もある。

佐藤先生は大阪時代に、口腔がん患者が放射線治療を行った際、たまたま照射野に入っていた顎下腺を頸部廓清術により摘出し、初代培養することにより造腫瘍性を有する唾液腺介在部導管細胞株（HSG 細胞）を樹立しておられた ([Cancer 48:745-752, 1981](#))。そこ

で、風疹ウイルスの導管細胞での持続感染現象の解析へと進んだ。この研究結果より、ウイルス感染した導管細胞では造腫瘍性の低下がみられ、これは細胞が分化することにより惹起されることを明らかにした。すなわち、遺伝子に何らかの影響を及ぼす因子を提供することにより、細胞分化が引き起こされることが推察された。そこで、ヒストンのアセチル化を促進する薬剤 ([J Biol Chem 253:3364-3366, 1978](#)) である酪酸ナトリウムの HSG 細胞の細胞分化に及ぼす影響につき検討することとした。その結果、酪酸ナトリウム処理により細胞は紡錘形の形態へと変化し、軟寒天中培地中でのコロニー形成能の低下及びヌードマウス背部皮下での造腫瘍性の著しい低下がみられた。また病理組織像においても、悪性度の高い腺がんから悪性度の低い筋上皮腫様組織型への変化が確認された。更に種々の細胞マーカーの発現を免疫組織化学的手法、オートラジオグラフィ法、Western Blot 法にて確認したところ、処理細胞は筋上皮細胞に分化していることが明らかとなった。電子顕微鏡での解析によっても、形態的に筋上皮細胞に近似した細胞構造をしていることが認められた。以上の解析結果より、がん細胞を分化させることにより、がん細胞は増殖能と悪性度の低下を引き起こすことを明らかにした。そしてこれらの所見より、「がん分化誘導療法」という新規治療法の構想へと繋がっていったものとする（癌細胞の分化誘導とアポトーシス、共立出版）。

アメリカ留学 (1989-1991 年) の前後より、DNA のメチル化 ([Cancer Res 47:4453-4459, 1987](#)) と不死化正常ヒト唾液腺細胞株の樹立 ([Lab Invest 69:24-42, 1993](#) ※2015/4 現在 2000 年以降の巻号について電子ジャーナルで公開、冊子体は蔵本分館に所蔵あり) に重点を移し、これらの細胞を用いて指定難病である自己免疫疾患シェーグレン症候群に対する薬物療法の開発に取り組んでいる。本疾患は唾液腺腺房構造が破壊されることにより唾液分泌低下が起こり、口腔乾燥症が惹起されるものである。これまでの研究成果に基づいて、現在薬剤による唾液腺腺房構造の破壊阻止療法の臨床研究を行っており、多くの患者において有意な唾液分泌増加効果を認めている。今後、本薬剤が本疾患の適応薬剤になるよう研究を進めていきたいと考えている。

臨床医における研究を考えた時、絶えず疾患の治療に向かって行くべきであると考えている。これにより恐らく一生研究心を持ち続けることができ、社会に貢献できるとともに有意義な人生を歩めることができるのではないかと考えている。若い人たちに一つでも多くの疾患を治療できる治療法の開発のための研究を期待したいものです。