



Title	顎骨中心性癌の臨床病理学的特徴とがん遺伝子プロファイリング
Author(s)	安田, 幸子
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105337
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (安 田 幸 子)

論文題名 顎骨中心性癌の臨床病理学的特徴とがん遺伝子プロファイリング

論文内容の要旨

【緒言】

顎骨中心性癌とは、顎骨内部の歯原性病変から発生したと推定され、顎口腔領域の悪性腫瘍の1から2%と非常に希少な腫瘍であり、病理組織学的には扁平上皮癌（Squamous Cell Carcinoma : SCC）である。本疾患は希少がんのため、先行研究は症例報告が中心である。さらに遺伝子変異解析についてはほとんど報告がなく、その詳細な病態に関する分子遺伝学的背景において不明点が多い。

そこで本研究は、2010年から2025年8月において大阪大学歯学部附属病院第二口腔外科で治療を行った顎骨中心性癌症例について臨床病理組織学的特徴を統計学的にまとめ、先行研究および顎骨浸潤を認める歯肉癌と系統的に比較することにより、その特徴を明らかにし、さらに、ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）手術標本を対象にした遺伝子解析を通じて、本疾患に関連する遺伝子異常を明らかにすることを目的とした。

【方法】

① 臨床病理組織学的特徴の検討

2010年から2025年8月において大阪大学歯学部附属病院第二口腔外科で治療を受けた、顎骨中心性癌と診断された患者17例の臨床病理組織学的特徴を後方視的に分析した。そして

「intra-alveolar epidermoid」、「primary intra-alveolar epidermoid carcinoma」、「Primary intraosseous squamous cell carcinoma」、「Primary intraosseous carcinoma」あるいは「PIOC NOS」をキーワードとしてPubMed検索を行い、全ての文献を精査した。重複文献を削除した結果、49論文に掲載されていた72症例の情報を収集し、当科症例と比較・検討を行った。さらに、同期間において当科で治療を受けた70例の顎骨浸潤を伴う歯肉癌と比較・検討を行った。

② 遺伝子解析

本疾患は硬組織を含んでいるため、17例中、酸で脱灰をされていないFFPE手術標本7例を用いて、固形癌関連遺伝子（DNA, 523遺伝子、RNA, 55遺伝子 : DNA, 1.95Mb、RNA, 358kb）に焦点を当てたパネル（TruSight Oncology 500[®]）で次世代シーケンス解析（NGS）を実施した。DNAは一塩基変異、挿入と欠失、増幅、TMB（Tumor mutation burden）、マイクロサテライト不安定性（MSI）について、RNAは融合変異、スプライス変異について評価した。7例中2例はDNAならびにライブラリの品質不良によりNGSによるデータがえられず除外された。

【結果】

17例の性・年齢は、男性が12例、女性が5例であり、初診時の年齢は38歳から82歳、中央値は68歳であった。主な初発症状は、疼痛、腫脹、感覚異常であり、部位は上顎が3例、下顎が14例であり、好発部位は下顎臼歯部（13/17, 76.5%）であった。17例中5例は、歯原性嚢胞の既往や病理所見から嚢胞壁が認められ、歯原性嚢胞由来を示唆する症例であった。病理組織所見における分化度は高分化型が最も多かった。再発・転移はほとんどが2年以内（8/9, 88.9%）に生じていた。Kaplan-Meier解析による無病生存期間（DFS）と全生存期間（OS）において、DFSは比較的低いもののOSは高かった。これら臨床的特徴は、先行研究と一致し、顎骨浸潤を伴う歯肉癌と類似していた。初発症状における感覚異常は、顎骨中心性癌47.1%であったのに対し、顎骨浸潤を伴う歯肉癌では12.9%に留まっていた。単変量解析において、切除断端の状態、頸部リンパ節転

移の有無（pN）、神経周囲浸潤の有無（Pn）がDFSの有意な因子であり、Pnの有無がOSの有意な因子であった。多変量解析では、切除断端の状態およびPnの有無が有意な独立した因子であったが、OSに対する有意な独立した因子は認めなかった。顎骨浸潤を伴う歯肉癌では、単変量解析および多変量解析において性差、切除断端の有無、pNの有無がDFSの有意な因子であった。単変量解析において病理組織学的分化度、切除断端の状態、pNが、多変量解析において病理組織学的分化度がOSの有意な因子であった。

遺伝子変異解析において、*PIK3CA*の変異は5例中3例で認められ、*CDKN2A*と*TP53*の変異が2例で認められた。*PIK3CA*の変異は、全てホットスポット領域に位置していた。TMB-high (16.4/Mb) が1例に認められた。*TP53*の変異を認めた2例中、1例は郭清外頸部リンパ節転移、もう1例は再発・郭清外頸部リンパ節転移・遠隔転移が生じていた。

【考察】

顎骨中心性癌は、発症初期は口腔粘膜と連続性がなく、病理組織像も口腔粘膜由来のSCCと大きな相違は認められない。臨床病理学的特徴も顎骨浸潤を伴う歯肉癌と類似し、その診断は非常に困難である。また、短期間で再発・転移をきたす症例があることから、緻密な経過観察が重要となる。しかし、顎骨中心性癌を特徴づける初発症状の1つとして、感覚異常が挙げられる。

頭頸部癌全体における*PIK3CA*の変異の発生率が10から15%であること、本疾患では5例中3例に*PIK3CA*のホットスポット変異を認められたことは、*PIK3CA*は本疾患に高頻度に検出されるドライバー遺伝子の可能性がある。Jin, N.らは、*PIK3CA*の変異を有する固形癌患者を対象としたアルペリシブ単剤療法（第1a相試験）を実施し、*PIK3CA*の変異を有する頭頸部扁平上皮癌患者の病勢コントロール率は68.4%（13/19）で、17例中7例に腫瘍縮小が認められたと報告している

（Clinical Trials. gov NOT01219699）。本疾患は希少であるが、多数例における遺伝子変異解析が進めば、*PIK3CA*の精緻な変異頻度や治療薬標的になり得る可能性がある。

TMB-highが5例中1例に認められた。TMB-highを呈する症例は、免疫チェックポイント阻害剤奏効の可能性がある。顎骨中心性癌においてTMB-highを呈する症例が存在することを世界で初めて報告し、パネル検査等を行う重要性が示唆された。

最近の報告では、口腔癌において*TP53*遺伝子の変異と転移との関連があることが報告されている。本研究では、*TP53*の変異を有する2例に再発・転移を発症したことより、*TP53*の変異は再発・転移および生存の有意な予測因子となる可能性が示唆された。

さらに、NGS解析の限界を認識することが必要である。10%ホルマリン・ギ酸を併用した強酸性脱灰の条件下では、脱灰時間が長くなるにつれてDNA断片が約50塩基対まで減少し、広範囲に断片化するため、分析に適したDNA抽出は困難となる。対照的に、10%エチレンジアミン四酢酸（EDTA）を使用すると、断片化が著しく少なくDNA抽出は可能となる。また、ホルマリンベースの温熱固定がDNA断片化をさらに助長することも注目し得る。顎骨中心性癌における遺伝子解析は、骨や歯のような脱灰を必要とする硬組織によって制限されてきた。特に、遺伝子解析を目的とする検体では、酸による脱灰に対する予防的措置としてEDTA脱灰の採用が強く推奨される。しかし、EDTA脱灰を行ったとしても、NGSが不成功に終わる可能性がある。したがって、特に硬組織を欠く部位では、新鮮な凍結検体を採取することがNGSには重要である。

【結論】

顎骨中心性癌は、男性に多く、好発部位は下顎臼歯部、病理組織学的分化度は高分化型が最も多く、歯原性嚢胞由来と考えられる症例が多かった。これらの特徴は、顎骨浸潤を伴う歯肉癌と大きな相違は認めなかった。しかし、初発症状の感覚異常は顎骨中心性癌に特有の臨床的特徴であった。また、神経周囲浸潤の有無および切除断端の状態は、術後再発・転移の独立した予測因子と考えられた。少数例での遺伝子変異解析ではあるが、*PIK3CA*が本疾患のドライバー遺伝子の可能性がある。*TP53*の変異は、再発・転移および生存の有意な予測因子となる可能性がある。TMB-highを呈する症例が存在することから免疫チェックポイント阻害剤奏効の可能性があり、パネル検査等を行う重要性が示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (安 田 幸 子)			
論文審査担当者	(職) 氏 名		
	主 査	教授	鶴澤 成一
	副 査	教授	田中 晋
	副 査	准教授	前田 隆史
	副 査	講師	宇佐美 悠
論文審査の結果の要旨 本研究は、顎口腔領域に生じる希少癌の一つである顎骨中心性癌の臨床病理組織学的特徴と遺伝学的特性の解明を目的とし、当科症例と先行報告を併せて解析を行った。 その結果、顎骨中心性癌は男性に多く、好発部位は下顎臼歯部であり、歯源性嚢胞由来と考えられる症例が多数を占めた。また、リンパ節転移、神経周囲浸潤が再発・転移の独立した予測因子として示された。さらに、遺伝子変異解析では、PIK3CA, TP53 遺伝子異常を有する症例が確認され、頭頸部癌では珍しい TMB-high を呈する症例の存在が明らかとなった。 以上の研究結果は、きわめて希少性の高い顎骨中心性癌の臨床病理学的特徴を追認するとともに、遺伝学的特性を初めて示しており、今後の同悪性腫瘍に対する診断・治療の標準化において重要な知見であるといえる。 よって、本研究は博士（歯学）の学位論文として価値のあるものと認める。			