



口腔特有の腫瘍・エナメル上皮腫の腫瘍形成機構を解明！ ～エナメル上皮腫の新たな診断や治療に期待～

エナメル上皮腫は歯原性腫瘍の中で最も発生頻度が高く、100万人あたり約0.5人が新たに診断されています。エナメル上皮腫は歯原性上皮由来の良性腫瘍ですが、再発したり、しばしば広範に顎骨吸収を呈するため、臨床的にも重要な腫瘍として考えられています。しかし、その病因は不明でした。最近、エナメル上皮腫において *BRAF* V600E 変異に依存した MAPK シグナル (※1) が異常に活性化していることが報告されましたが、細胞増殖や顎骨吸収における機能は不明です。

九州大学歯学研究院の藤井慎介講師、清島保教授、自見英治郎教授らの研究グループは、低分子量 G タンパク質 ADP-ribosylation factor (ARF)-like 4c (ARL4C) がエナメル上皮腫に高発現しており、その発現がエナメル上皮腫の腫瘍細胞増殖および破骨細胞 (※2) 形成を促進することを発見しました。

ヒトエナメル上皮腫の病理組織標本において ARL4C を認識する抗体を用いて免疫染色を行ったところ、73%の症例において ARL4C がエナメル上皮腫細胞特異的に染色されました。これまで、ARL4C は MAPK シグナルにより発現制御され、各種の癌において腫瘍形成を促進することが報告されています。そこで、*BRAF* V600E 変異を有するエナメル上皮腫細胞株を用いた検討したところ、ARL4C の発現は *BRAF*V600E-MAPK に依存しておらず、RAF1-MAPK に依存していることを見出しました。この結果から、エナメル上皮腫において、*BRAF* V600E-MAPK シグナルだけでなく、RAF1-MAPK-ARL4C シグナルが活性化していると考えられました。また、ARL4C の発現はエナメル上皮腫の腫瘍細胞増殖に必要でした。次に、エナメル上皮腫細胞が ARL4C を発現している病理組織標本において、多数の破骨細胞が認められました。そこで、マウス骨芽細胞と骨髄細胞の初代培養にエナメル上皮腫細胞を共存培養したところ、エナメル上皮腫細胞における ARL4C の発現量に依存して破骨細胞様細胞が形成されました。以上の結果より、エナメル上皮腫における RAF1-MAPK シグナル依存性の ARL4C の発現はエナメル上皮腫の腫瘍細胞増殖と破骨細胞形成に必要であることが示唆されました。

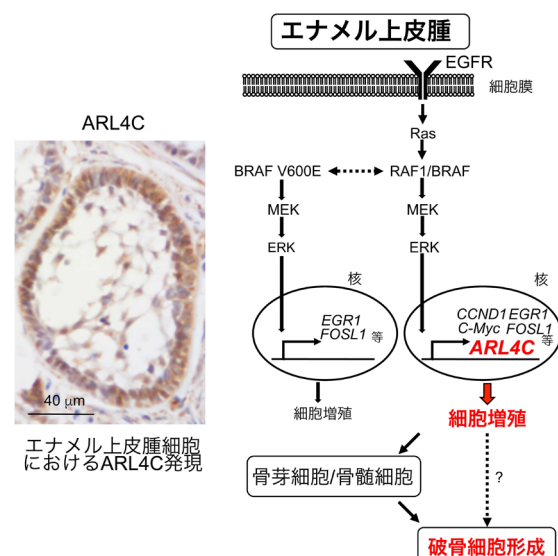
本研究は、JSPS 科学研究費 (JP20K09906、JP20K10096)、公益財団法人福岡県すこやか健康事業団の支援を受け実施されました。また、本研究成果は、英国病理学会学術雑誌 *The Journal of Pathology* で令和3年10月8日 (金) にオンライン公開されました。(DOI: 10.1002/path.5814)

研究者からひとこと：

エナメル上皮腫は口腔特有の良性腫瘍ですが、臨床的には良性腫瘍の範疇をこえるような病態を呈することがあります。今回、エナメル上皮腫では、少なくとも2種類のシグナル伝達が活性化していることが明らかになりました。このことは、臨床の病態に関連するのではないかと考えています。本研究成果をエナメル上皮腫の新たな診断方法や予後の判定法の確立および治療への応用に発展させたいと思います。

(参考図)

エナメル上皮腫細胞における ARL4C の発現は細胞増殖と破骨細胞形成を促進する。



【用語解説】

(※1) MAPK シグナル：代謝、増殖、分裂、運動、アポトーシス等の細胞応答に中心的役割を演じている細胞内シグナル伝達である。MAPK シグナルが正しく制御されることが人体の恒常性の維持に重要だが、その異常な活性化は腫瘍形成に関与する。

(※2) 破骨細胞：単球／マクロファージ系前駆細胞を由来とし、細胞融合を繰り返し分化した多核巨細胞である。骨吸収の中心的な役割を果たす。

【お問い合わせ先】

＜研究に関するお問合せ＞

大学院歯学研究院 講師 藤井 慎介

TEL:092-642-6326 FAX:092-642-6329

Mail: sfujii@dent.kyushu-u.ac.jp

＜報道に関するお問合せ＞

九州大学 広報室

TEL:092-802-2130 FAX:092-802-2139

Mai: koho@jimu.kyushu-u.ac.jp