HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	エナメル上皮腫のbuddingにおける侵襲性増殖メカニズムの解析［全文の要約］
Author(s)	篠原, 早紀
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第13874号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78644
Type	doctoral thesis
File Information	Saki_Shinohara_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要約

学位論文題目

Analysis of invasive proliferation mechanisms in budding of ameloblastoma

（エナメル上皮腫の budding における
侵襲性増殖メカニズムの解析）

博士の専攻分野名称　　博士（歯学）　　氏名　篠原　早紀

エナメル上皮腫は，顎骨内に生じる歯原性腫瘍である．良性腫瘍でありながら，侵襲性に増殖することが特徴的であり，再発の一因となっている．エナメル上皮腫の亜型の一つに嚢胞型エナメル上皮腫があり，さらに内腔型と壁在型に分けられる.壁在型は嚢胞壁から腫瘍が周囲の間質に進展する構造が特徴的であり,この構造を budding という．壁在型は摘出術のみでは腫瘍の残存の可能性があり，内腔型に比べて再発率が高いことから，budding は侵襲性増殖や再発に関係しているのではないかと考えられる．しかし，budding 形成メカニズムについてはまだ解明されていない．そこで我々はエナメル上皮腫の budding 形成分子メカニズムを明らかにすることを目的とし，細胞増殖や運動能に関与するΔNp63 と RNA 結合タンパクである HuR に着目し本研究を行った．HuR は mRNA の AU-rich element(ARE)に結合し，ARE-mRNA を安定化する機能がある．一方，ΔNp63 は ARE-mRNA として知られている．

免疫組織染色によりヒトエナメル上皮腫の budding 領域において，ΔNp63 および HuR の発現領域が一致していた．さらにヒトエナメル上皮腫由来細胞株 AM-1 細胞を用いた in vitro 解析により，HuR タンパクはΔNp63 mRNA に結合し，その mRNA の安定化を介してΔNp63 発現亢進に関与していることが見出された．CMLD-2 により HuR と ARE-mRNA との結合を阻害すると,AM-1 細胞の増殖能や,運動能,３次元マトリックス内の浸潤能が低下した.

ΔNp63 をノックアウトした AM-1 細胞では上皮系マーカーの一つ，細胞間接着分子 E-cadherin の発現亢進が認められ，ヒトエナメル上皮腫 budding 領域では免疫組織染色により E-cadherin 発現が認められなかった．これらのことより，ΔNp63 の上皮間葉転換（EMT）への関与が疑われたが，間葉系マーカーである N-cadherin，Vimentin の発現は budding 領域には認められず，β-catenin の核内移行を示す所見は認められなかった．これらの結果から，エナメル上皮腫の budding 領域では細胞間接着が低下しており上皮の性質が一部失われているものの，完全な上皮間葉転換（EMT）が起きているわけではないことが示唆された.

本研究により，エナメル上皮腫の budding 形成には，HuR によるΔNp63 の mRNA の安定化とタンパクの発現亢進による細胞間接着の低下が関与していることが示唆された．さらに研究を進め budding 形成メカニズムを明らかにすることができれば,エナメル上皮腫の侵襲性増殖や再発に対する新たな治療法の開発にも寄与することが期待される.