

波多野 寛子^{1,2}, 重石 英生¹, 鎌田 伸之¹ (¹ 広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻 顎口腔頸部医科学講座 (口腔外科学教室), ² (独) 日本学術振興会 特別研究員 DC1)

骨形成線維腫 (セメント質骨形成線維腫) は硬組織の形成を伴い、線維性組織が腫瘍性に増殖する病変であり、歯原性腫瘍の骨関連疾患に分類される。病理組織学的には、細胞成分に富む線維性結合組織の中に、さまざまな程度に骨組織の形成を認める。また、その組織像が線維性異形性症と類似しているため、臨床的所見や X 線所見を元に診断される場合が多い。骨形成線維腫は歯根膜由来の未分化な細胞から生じると考えられているが、その発症原因は不明な点が多い。

我々は、下顎骨骨形成線維腫疾患部から細胞を分離し、SV-40 T antigen および h-TERT 遺伝子を導入した不死化細胞株を樹立し、その特異的増殖・分化能の検討を行ってきた。

この不死化骨形成線維腫由来細胞株を用いて、正常顎骨骨芽細胞をコントロールとし、cDNA マイクロアレイを行い、その発現遺伝子のプロファイリング解析を行ったところ、いくつかの遺伝子が高発現していることを同定したが、中でも、ヒアルロン酸の受容体として機能するタンパク質 RHAMM (receptor for hyaluronan-mediated motility) に着目した。

不死化骨形成線維腫由来細胞株において、RHAMM のノックダウンにより、細胞増殖は抑制され、細胞周期 G2/M 期への進行が抑制された。また、RHAMM は ERK1/2 と相互作用し、ヒアルロン酸添加により誘導される ERK1/2 のリン酸化に必要であることが明らかとなった。RHAMM はヒアルロン酸存在下で細胞質から核内に移行し、TPX2 と相互作用することによって、AuroraA のリン酸化に関与することが明らかとなった。更に蛍光免疫染色法で、RHAMM は TPX2 と同じく、centrosome や mitotic spindle にその局在を認めた。以上のことから、不死化骨形成線維腫由来細胞株において RHAMM は ERK1/2 や TPX2 と相互作用することにより、細胞増殖に重要な役割を担っている可能性が明らかとなった。

今回我々は、細胞の増殖と分化のバランスに着目し、RHAMM が細胞の増殖能を亢進し、一方で分化能を抑制するのではないかと考えた。そこで、各種細胞株に RHAMM を遺伝子導入した細胞株を樹立し、その増殖能と分化能に関する検討を行ったので報告する。

【方法】不死化骨形成線維腫由来細胞株を用いて、正常顎骨骨芽細胞をコントロールとし、cDNA マイクロアレイからその発現遺伝子のプロファイリング解析を行い、RHAMM が高発現していることを同定した。また、siRNA を用いて RHAMM のノックダウンを行い、その細胞の増殖・分化を検討した。また、骨分化能を有し RHAMM の過剰発現を認めない、マウス頭蓋冠由来骨芽細胞株 MC3T3E1 およびヒト骨肉腫由来骨芽細胞様細胞株 U2 を用いて、RHAMM を遺伝子導入した細胞株を樹立し、その細胞の増殖・分化を検討した。

【結果】不死化骨形成線維腫由来細胞株において、RHAMM のノックダウンにより、細胞増殖は抑制され、骨分化が亢進した。また、RHAMM を過剰発現させたマウス頭蓋冠由来骨芽細胞株

MC3T3E1 およびヒト骨肉腫由来骨芽細胞様細胞株 U2 では、コントロールの細胞株と比較して、細胞増殖は亢進し、骨分化が抑制された。

【結論】 RHAMM は ERK1/2 や TPX2 と相互作用することにより、細胞の増殖と分化に重要な役割を担っている可能性が示唆された。