

令和 8 年 3 月 4 日

## 歯原性腫瘍エナメル上皮腫における 一次繊毛の存在とその分子基盤を解明

### <研究成果のポイント>

- 歯原性腫瘍の一つであるエナメル上皮腫において、全 4 型（通常型/従来型、単嚢胞型、骨外型/周辺型、転移性）で腫瘍細胞が一次繊毛を保持していることを発見しました。
- 一次繊毛は組織パターンにより密度や配向に特徴があり、さらに浸潤・転移巣でも維持されることを明らかにしました。
- 一次繊毛を介して、ソニックヘッジホッグ (SHH) シグナル経路が活性化している可能性が示されました。
- 一次繊毛形成に関わる分子である CEP164 がエナメル上皮腫で高発現しており、ヒト細胞株での解析から CEP164 発現が一次繊毛形成率を制御し得ることを示しました。
- 本研究で同定された一次繊毛関連の分子機構は、将来的にエナメル上皮腫の新規治療法開発につながる可能性があります。

※本論文は、SAGE Publications の「Journal of Dental Research」誌公式ウェブサイトにて、2026 年 2 月 24 日に早期公開されました

(<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/00220345261417597>)。

また、PubMed にも収載されました(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41733187/>)。

### <概要>

浜松医科大学腫瘍病理学講座の宮崎了輔 技術職員（大学院生）、新村和也教授、同光医学総合研究所先端生体イメージング研究部門ナノスーツ開発研究分野の河崎秀陽准教授、同歯科口腔外科学講座の増本一真教授を中心とした研究グループは、歯原性腫瘍であるエナメル上皮腫において、腫瘍細胞が一次繊毛を保持していること、ならびに一次繊毛形成に関わる CEP164 が高発現し、その制御に関与し得ることを明らかにしました。これらの知見は、腫瘍の分子病態に基づく新たな治療標的の探索に資する成果です。

本成果は、SAGE Publications 社が刊行する歯科・口腔領域の国際的学術誌「Journal of Dental Research」に受理され、2026 年 2 月 24 日付でオンライン公開されました。

### <研究の背景>

一次繊毛は、1 細胞あたり 1 本存在する微小な不動性の細胞小器官で、ソニックヘッジホッグ (SHH) などのシグナル伝達を制御する中枢として機能することが知られています。多くの悪性腫瘍では一次繊毛が消失すると考えられてきましたが、近年、一部の腫瘍では一次繊毛が保持され、腫瘍増殖に関与するシグナル経路の活性化に関わる可能性が報告されています。

歯原性腫瘍であるエナメル上皮腫は、局所浸潤性が強く再発を繰り返すことがあり、分子病態に基づく新たな治療標的の探索が求められています。しかし、エナメル上皮腫における一次繊毛の有無や役割については、これまで十分に検討されていませんでした。本研究では、同じ口腔領域に発生する口腔扁平上皮癌を対照として、エナメル上皮腫における一次繊毛の有無や特徴、関連分子の発現について検討しました。

### <研究の成果>

エナメル上皮腫の全 4 型で一次繊毛が保持されている

一次繊毛マーカーを用いた免疫組織化学染色、免疫蛍光染色、ナノスーツ電子顕微鏡解析により、エナメル上皮腫の全4型（通常型/従来型、単嚢胞型、骨外型/周辺型、転移性）で、腫瘍細胞に一次繊毛が存在することを明らかにしました。一方で、一次繊毛の密度や配向には組織パターンによる差が認められ、例えば顆粒細胞型パターンでは一次繊毛形成率が低いなどの特徴がみられました。また、濾胞型パターンでは、胞巣最外層の周辺円柱状細胞において、外側に基底小体が位置し、胞巣内側に向かって一次繊毛が伸長するなど、配向の秩序性が観察されました。さらに、浸潤・転移巣でも一次繊毛が維持されることを確認しました。対照として用いた口腔扁平上皮癌では、一次繊毛陽性症例は認められませんでした。（図 1A-C 参照）

### 一次繊毛を介した SHH シグナル経路活性化の可能性

GLI1 および SHH について RNAscope 解析と免疫組織化学的解析を行った結果、一次繊毛を有するエナメル上皮腫では、腫瘍増殖に関与する SHH シグナル経路が活性化している可能性が示されました。これは、一次繊毛が単なる構造物ではなく、腫瘍の生物学的特性に深く関与していることを示唆します。（図 1D 参照）

### CEP164 がエナメル上皮腫で高発現している

公開データベースに登録されているエナメル上皮腫の RNA 発現データを用いて、一次繊毛形成初期に関わる遺伝子群を調査したところ、CEP164 が mRNA レベルで高発現していることが示されました。これは、一次繊毛陰性腫瘍の公開 mRNA 発現データで CEP164 が高発現を示さないことと対照的でした。さらに免疫組織化学染色では、腫瘍部にドット状のシグナルが明瞭に観察され、エナメル上皮腫において CEP164 が mRNA およびタンパク質の両レベルで高発現していることが示唆されました。（図 1E/F 参照）

### ヒト細胞株での CEP164 発現操作により一次繊毛形成率が変化する

一次繊毛陽性の細胞株を用いた機能解析では、CEP164 を siRNA でノックダウンすると一次繊毛陽性細胞の割合が減少し、逆に siRNA 耐性 CEP164 を高発現させると一次繊毛陽性細胞の割合が増加しました。これらの結果は、CEP164 発現レベルが一次繊毛形成を制御する重要な因子であることを示しています。（図 1G/H 参照）

### **<今後の展開>**

エナメル上皮腫のオルガノイドや初代培養細胞を用いて、一次繊毛の動態をより詳細に解析するとともに、一次繊毛の分子機構を標的とした新規治療法の開発につなげていきたいと考えています。

### **<用語解説>**

- ・ **ヘッジホッグシグナル**：形態形成や組織の維持・再生に関わるシグナル伝達経路。腫瘍形成にも関与する。哺乳類ではソニックヘッジホッグ (SHH) などのリガンドが知られている。
- ・ **免疫組織化学染色**：特定の抗原に対する抗体を用い、組織切片中のタンパク質の局在や発現を可視化する手法。
- ・ **免疫蛍光染色**：蛍光抗体法により、細胞や組織内におけるタンパク質の局在や共局在を高感度に観察する手法。
- ・ **ナノスーツ電子顕微鏡解析**：生体適合性高分子水溶液を組織・細胞表面に塗布して薄い被膜（ナノスーツ）を形成し、水分蒸発を抑えた状態で電子顕微鏡観察を可能にする手法。
- ・ **siRNA ノックダウン**：短い二本鎖 RNA 断片を細胞内に導入し、標的 mRNA のはたらきを抑制する手法。

### **<発表雑誌>**

Journal of Dental Research (ジャーナル・オブ・デンタル・リサーチ)

本誌は、International Association for Dental, Oral, and Craniofacial Research (IADR) および American Association for Dental, Oral, and Craniofacial Research (AADOCR) が発行する、歯科・口腔・頭蓋顔面領域を対象とした国際的な査読学術誌です (IF=5.9)。 (DOI <https://doi.org/10.1177/00220345261417597>)

<論文タイトル>

Ameloblastoma Displays Primary Cilia Maintenance and CEP164 Overexpression

<著者>

宮崎了輔、河崎秀陽、加藤寿美、太田勲、石川励、吉村克洋、山田英孝、酒井康弘、鈴木浩之、杉田美紀、渡邊賀子、増本一真、新村和也

<研究グループ>

本研究は、浜松医科大学腫瘍病理学講座を中心に、同歯科口腔外科学講座、同光医学総合研究所先端生体イメージング研究部門ナノスーツ開発研究分野、同光医学総合研究所先端研究支援部門との共同研究として行われました。

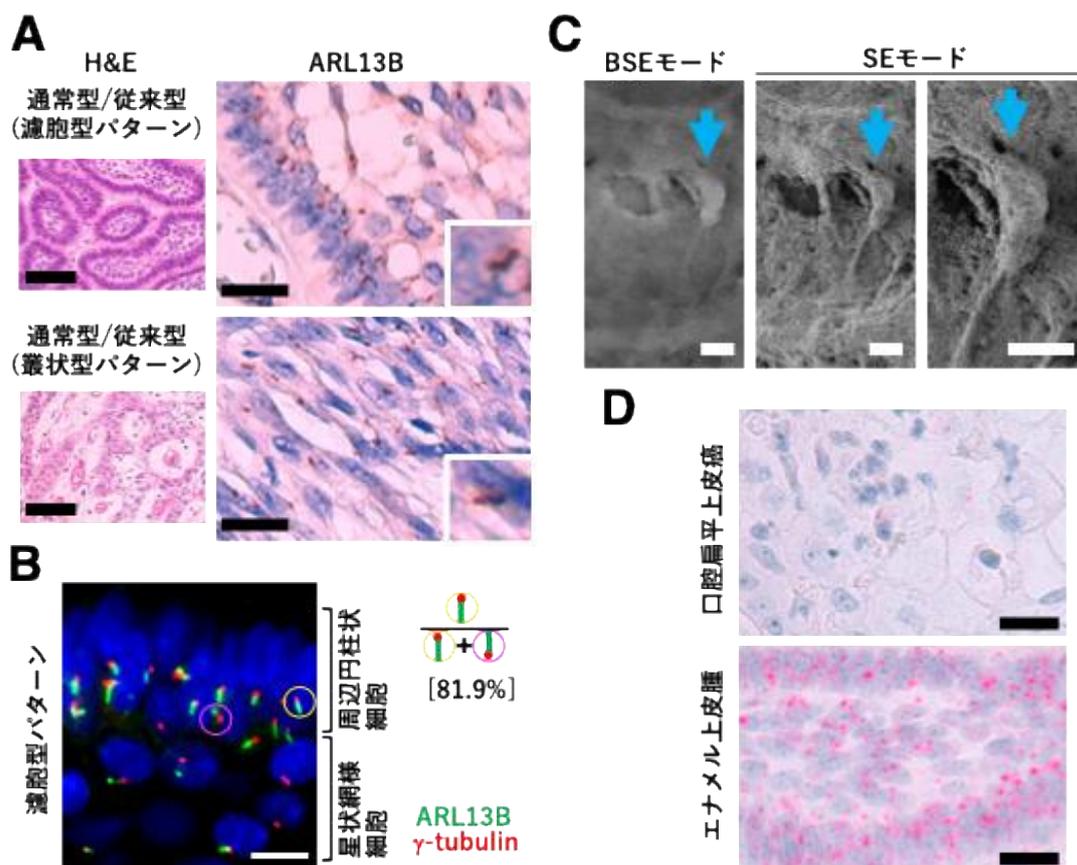
<研究支援>

日本学術振興会からの研究費 (20K07445、25K10316: 新村) などの支援により実施されました。

<本件に関するお問い合わせ先>

国立大学法人 浜松医科大学 腫瘍病理学講座  
 教授 新村和也  
 〒431-3192 浜松市中央区半田山 1-20-1  
 Tel: 053-435-2220 /E-mail: [kzshinmu@hama-med.ac.jp](mailto:kzshinmu@hama-med.ac.jp)

<参考図>



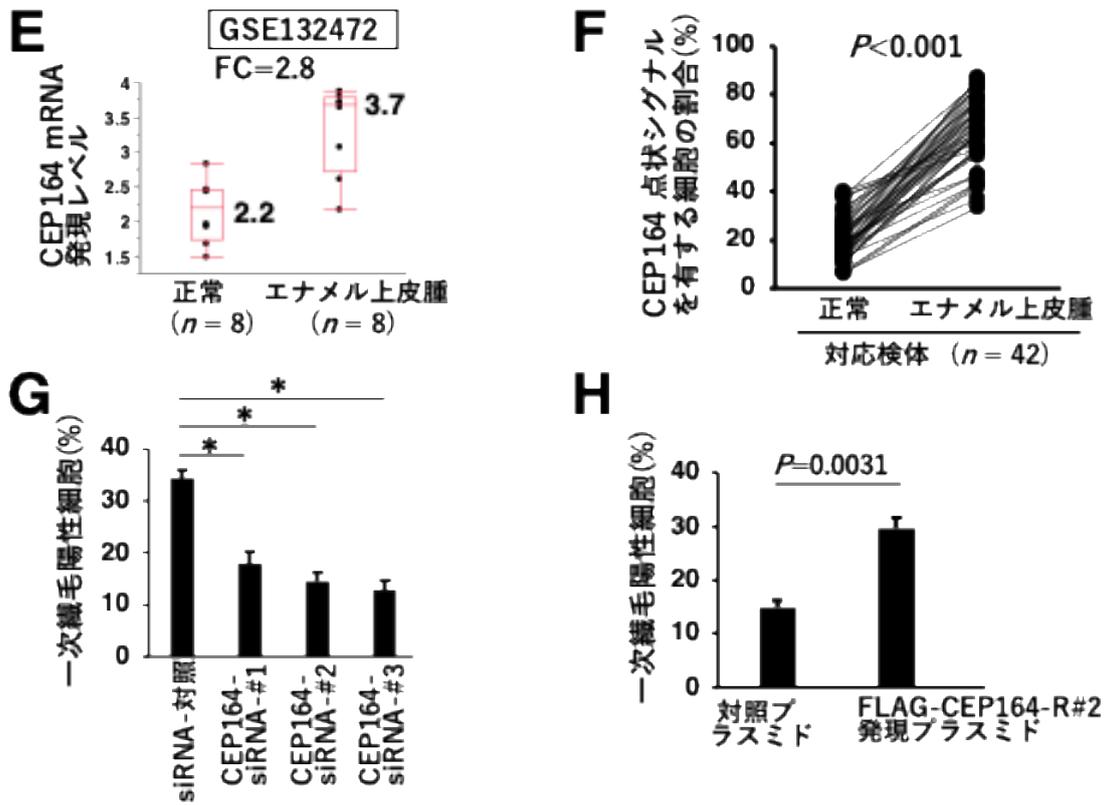


図 1：エナメル上皮腫における一次繊毛の解析

- A. 通常型/従来型の主要 2 パターンにおける、一次繊毛マーカー ARL13B の免疫組織化学染色代表像 (右)。右下挿入図は一次繊毛の拡大像。左は H&E 像。スケールバー：100  $\mu$ m (H&E)、20  $\mu$ m (免疫組織化学)。
- B. 濾胞型パターンにおける免疫蛍光像。周辺円柱状細胞における一次繊毛の配向の秩序性を示す。スケールバー：10  $\mu$ m。
- C. ナノスーツ法による走査電子顕微鏡像 (BSE [後方散乱電子] モードおよび SE [二次電子] モード)。矢印は一次繊毛を示す。スケールバー：1  $\mu$ m。
- D. エナメル上皮腫および口腔扁平上皮癌における GLI1 RNAscope 解析の代表像。スケールバー：20  $\mu$ m。
- E. GEO (Gene Expression Omnibus) データセット GSE132472 を用い、エナメル上皮腫と対応正常部における CEP164 mRNA 発現の変化倍率 (fold change) を検討した。
- F. CEP164 点状シグナル陽性細胞の割合について、エナメル上皮腫と周囲正常組織で比較した (ウィルコクソン符号付順位検定)。
- G. ヒト細胞株において、CEP164 を siRNA でノックダウンした際の一次繊毛形成率の変化 (対応のない *t* 検定；\*  $P < 0.01$ )。
- H. siRNA 耐性 CEP164 発現プラスミド (または対照プラスミド) を導入後、CEP164 を siRNA でノックダウンし、CEP164 過剰発現が一次繊毛形成率に与える影響を評価した (対応のない *t* 検定)。