

[最近のトピックス] 病理診断学関連

エナメル上皮腫内に生じたエナメル上皮がんでの悪性転化に
p16CpGアイランド高メチル化が関与していた症例

安彦 善裕

北海道医療大学個性差医療科学センター

Yoshihiro ABIKO

Institute of Personalized Medical Science, Health Sciences University of Hokkaido

エナメル上皮がん (Ameloblastic carcinoma) は極めて稀な腫瘍であり、WHOの分類では良性のエナメル上皮腫が悪性転化した (Carcinoma ex ameloblastoma) ものと、エナメル上皮内がんとして初めから発症した (de novo carcinoma) ものに分けられる。本研究では前者のタイプのエナメル上皮がんでの、悪性転化に関与する因子について検討した。悪性転化に関与する遺伝子として p53 に代表されるがん抑制遺伝子の変異や欠失が重要であるが、最近になりこれらジェネティックな変化以外に、塩基配列に異常を伴わないエピジェネティックな変化も注目されてきている。

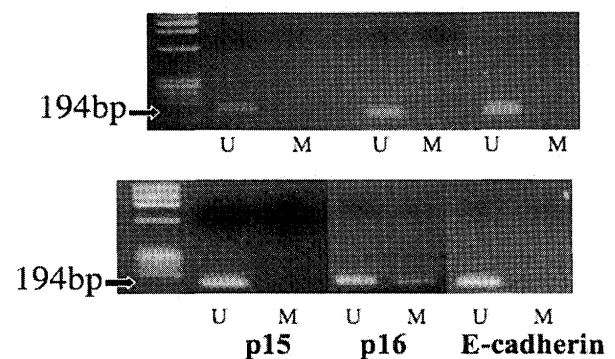
本研究では、良性のエナメル上皮腫の部分と悪性の部分から別々にDNAを抽出し、p53の変異、p15、p16、E-cadherinのCpGアイランド高メチル化の有無について検討した。P53では発がんでの変異のホットスポットであるエクソン5～8についてダイレクトシーケンスを行ったが、変異はみられなかった。CpGアイランドの高メチル化をMethylation-specific PCR法により検索したところ、悪性部でp16CpGアイランドに高メチル化が認められた。

これまでに、エナメル上皮腫ではp16、p21、p27などのサイクリンキナーゼインヒビター (CDKI) が、歯胚よりも発現の強いことから、腫瘍細胞の増殖がCDKIによって厳密に規制されていることが示唆されている。P16の高メチル化は、その転写活性を抑制し、腫瘍細胞の増殖規制の破綻を介して悪性転化に関与しているものと考えられた。エナメル上皮腫の悪性転化について検索した最近の論文では、がん抑制遺伝子の変異や欠失を検索したが、塩基配列の異常がみられなかったことから、この悪性転化にはエピジェネティックな変化が関与しているものと推測している (Nodit et al Mod Pathol 17; 1062

–1067, 2004)。本研究は、この仮説を実証した最初の報告である。

(参考文献)

Abiko Y., Nagayasu H., Takeshima M., Yamazaki M., Nishimura M., Kusano K., Kitajo H., Saitoh M., Kawakami T., Chiba I., Kaku T. Ameloblastic carcinoma ex ameloblastoma: report of a case – possible involvement of CpG island hypermethylation of the p16 gene in malignant transformation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 103; 72–76, 2007



悪性部分のp16では高メチル化を示すバンドがみられる。U: Unmethylation, M: Methylation