

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	清 島 亮
論文審査担当者	主 査	外科学	北 川 雄 光	
	内科学	金 井 隆 典	先端医科学	河 上 裕
	病理学	金 井 弥 栄		
学力確認担当者：			審査委員長：金井 隆典	
			試問日：平成27年10月16日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Ink4a/Arf-Dependent Loss of Parietal Cells Induced by Oxidative Stress Promotes CD44-Dependent Gastric Tumorigenesis (酸化ストレスによって誘導されるInk4a/Arf依存性の壁細胞脱落はCD44依存性胃癌発生を促進する)				
胃癌発生過程においては、正常胃粘膜に慢性炎症が加わった結果として前癌病変が生じることが知られている。そのうちの一つであるSpasmolytic polypeptide-expressing metaplasia (SPeM) は、酸分泌機能を持つ壁細胞の脱落が原因となって生じると考えられている。本研究では、慢性炎症に伴って産生されるReactive oxygen species (ROS) とその下流シグナルが壁細胞において特異的に活性化されることで脱落が誘導され、SPeM及び腫瘍形成を促進することが明らかにされた。さらにこのメカニズムは、発癌に重要なCD44 variant陽性 (CD44v⁺) 癌幹細胞の出現にも関わることが示された。 審査では、まずヒトにおけるSPeM発生頻度に関して質問がなされた。ヒトにおいてはこれまで腸上皮化生が前癌病変としてよく知られてきたが、実際にはSPeMと腸上皮化生が混在することが報告されており、Intestinal typeの胃癌の約80%にSPeMが生じているとの報告もあると回答された。しかしながら、ヒトにおいてSPeMから直接癌化するか否かに関しては未だ不明である。今回用いた発癌モデルマウスは腸上皮化生を経ずにSPeMから直接腫瘍が形成されるモデルであり、ヒトにおける発癌過程とは異なる可能性がある。この点に関しては近年、SPeMと腸上皮化生とでは発生起源が異なり、特に悪性度の高い癌がSPeMに由来することが報告されている。よって、マウスにおけるSPeM発生機序を明らかにすることは十分意義のあることだと説明された。次にROSが壁細胞特異的に蓄積する理由について質問がなされた。壁細胞は、胃酸分泌に関わるプロトンポンプを活性化するために通常の細胞よりもATP需要が高く、細胞内ミトコンドリア量が多いことが報告されている。ミトコンドリアでのATP産生に伴って発生する内因性のROSが元来、壁細胞には多く蓄積しているために、新たに外因性のROSに晒された場合には、ROSの代謝が間に合わずに蓄積し、酸化ストレス状態になりやすい可能性がある」と回答された。最後に、壁細胞脱落后に出現するCD44v⁺細胞以外の癌幹細胞の存在に関して質問がなされたが、壁細胞脱落を誘導する処置を行ったCD44^{-/-}マウス由来の粘膜からもオルガノイドが少数ながら形成されたことから、CD44v⁺細胞以外の癌幹細胞の存在は否定できないと回答された。しかしながら炎症性胃粘膜由来のオルガノイドでは大部分がCD44v⁺細胞で構成されており、本研究で用いたマウスモデルにおける腫瘍形成においては中心的な役割を担っている可能性が高いと説明された。 以上、SPeMはまだ解明すべき点が多い病態ではあるが、本研究は壁細胞脱落の原因をROS蓄積とROSにより誘導される癌抑制遺伝子の発現という観点から明らかにし、胃癌発生過程における前癌病変の発生機序を解明した点で有意義な研究であると評価された。				