

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	清 島 亮
主 論 文 題 名				
<i>Ink4a/Arf</i> -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 <i>Ink4a/Arf</i> 依存性の壁細胞脱落はCD44依存性胃癌発生を促進する)				
(内 容 の 要 旨)				
胃癌は、慢性炎症を背景として正常粘膜からspasmolytic polypeptide-expressing metaplasia (SPEM)と言われる前癌病変への変化を経て発生する。正常粘膜に慢性炎症が加わることで生じる初期の変化として胃壁細胞が脱落することが知られており、SPEM発生の契機になると考えられている。一方、上皮細胞における活性酸素種 (reactive oxygen species : ROS) 抵抗性を増強させる役割のあるCD44 variant (CD44v) はSPEM発生段階においてde novoに出現しており、SPEM発生を誘導する分子であると同時に癌幹細胞マーカーであることが遺伝子改変マウスを使った研究によってこれまでに明らかになってきた。しかしながら、ROS及びその下流の細胞内シグナルが、CD44依存性胃癌発生過程において果たす役割は未だ明らかでない。本研究はCD44依存性胃癌発生モデルマウスである<i>K19-Wnt/C2mE</i>マウスを用いて、炎症性胃粘膜における壁細胞は酸化ストレスへの感受性が高く、ROS下流シグナルであるp38^{MAPK}経路が促進されていることを示すものである。 まず<i>K19-Wnt/C2mE</i>マウスに抗酸化物質を経口投与する実験を行ったところ、壁細胞脱落は抑制されSPEM形成及び胃腫瘍形成は抑制された。これはROSが胃腫瘍発生に促進的な役割を果たしていることを示す結果であった。次にROSが正常粘膜に与える影響を検討したところ、ROSは壁細胞に選択的に蓄積し、壁細胞内でROS下流シグナルであるp38^{MAPK}経路が活性化されていることがわかった。ROS-p38^{MAPK}シグナルの主要遺伝子である<i>Ink4a/Arf</i> locusをノックアウトした<i>Ink4a/Arf</i>^{-/-}<i>K19-Wnt/C2mE</i>マウスにおいては、壁細胞脱落は抑制されており、SPEM形成および腫瘍形成も抑制されていた。またこの時のCD44v発現は著明に抑制されていたことから、壁細胞におけるROS-p38^{MAPK}シグナル活性化はCD44v⁺幹細胞様細胞の出現にも影響を与えと考えられた。これを検討するため正常マウスと<i>Ink4a/Arf</i>^{-/-}マウスに壁細胞脱落を誘導する処置を加え、各々の胃粘膜から作成されるオルガノイド数を比較したところ、後者において著明に抑制された。 以上のことから、酸化ストレスによって選択的に活性化される壁細胞内のROS-p38^{MAPK}シグナルは壁細胞脱落及びCD44v⁺幹細胞様細胞の出現を誘導することでCD44依存性胃癌発生を促進することが示された。				