

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	和 田 剛 幸
論文審査担当者	主 査	外科学	北 川 雄 光	
先端医科学	河 上 裕	病理学	坂 元 亨 宇	
内科学	金 井 隆 典			
学力確認担当者：			審査委員長：河上 裕	
			試問日：平成26年 3月27日	
(論文審査の要旨)				
論文題名：Functional role of CD44v-xCT system in the development of spasmodic polypeptide-expressing metaplasia (鎮痙ポリペプチド表現化生の形成におけるCD44バリエント-xCTシステムの機能的役割)				
<p>本研究では、胃癌の発癌過程におけるCD44の機能的役割を<i>K19-Wnt1/C2mE</i>マウスを用いて検証した。<i>K19-Wnt1/C2mE</i>マウスは胃癌の発生過程において前癌病変である Spasmodic polypeptide-expressing metaplasia (SPEM) を生じる。CD44 は胃癌における癌幹細胞マーカーであり、CD44 バリエント (CD44v) がシスチントランスポーターxCT と結合し、発現を安定化することで、細胞のストレス回避能を亢進させ、腫瘍形成に寄与する。CD44ノックアウト<i>K19-Wnt1/C2mE</i>マウス及びxCT阻害剤であるスルファサラジン投与したマウスの胃粘膜では、腫瘍及びSPEM形成が顕著に抑制されており、CD44v-xCTシステムは慢性炎症環境下における胃癌発癌に重要な役割を果たすことが示唆された。</p> <p>審査ではまず、胃癌におけるCD44s (標準型) 及びCD44v (バリエント型) の発現について質問がなされた。CD44sは主に間質に認められるが正常胃粘膜では、ほとんど発現しておらず、CD44vは腫瘍中心部に存在する上皮細胞に強く発現すると回答された。また、CD44vの細胞内の局在及び発現の変化について質問がなされた。CD44は細胞外マトリックスと結合する接着分子であり、SPEM細胞において主に基底外側に発現するが、本研究においてスルファサラジンが投与された際には細胞頂部方向へ発現の変化が観察され、未だ詳細な機序は不明であるが、細胞障害が加わることによって発現が変化する可能性があるという回答された。次にヒトにおけるSPEMと胃癌との関係性について質問がなされた。SPEMはマウス胃粘膜で発見され、近年ヒトにおいて胃癌との関連性が報告されているものの、未だ大規模な臨床試験による報告はなく、今後の報告が待たれると回答された。さらにSPEMと腸上皮化生との関係について質問がなされた。ピロリ菌を感染させたスナネズミの胃粘膜においてSPEMを経由した胃癌形成が報告されているが、このスナネズミの胃粘膜において腸上皮化生がSPEMと共に確認されていることから、両者がピロリ菌感染後に経時の変化によって移行しうる関連性も否定できず、今後の研究課題であると回答された。最後に今後ヒトにおいてどのような臨床応用が考えられるのかとの質問がなされた。内視鏡生検によってCD44v陽性のSPEMが検出された症例に対して、スルファサラジンの予防投薬によって胃癌発癌を抑制しうる可能性が回答された。</p> <p>以上より、本研究は今後さらに検討すべき課題はあるものの、SPEMを経由した胃癌発癌過程におけるCD44v発現の重要性を明らかにし、またxCT阻害剤による胃癌の予防的治療戦略を示した点で、基礎的・臨床的に有意義な研究であると評価された。</p>				