

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第 4086 号	氏 名	和 田 剛 幸
主 論 文 題 名			
Functional role of CD44v-xCT system in the development of spasmolytic 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)			
(内容の要旨)			
<p>胃癌の発癌過程には<i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) 感染に起因する慢性炎症が強く関わっており、正常胃粘膜から胃炎、化生性変化を経て胃癌へと至る経緯が考えられている。Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia (SPEM) は<i>H. pylori</i>感染に伴う胃粘膜化生の一形態であるが、その発生に関わる詳細な機序は未だ明らかになっていない。CD44 は胃癌における癌幹細胞マーカーであり、ピロリ菌感染胃粘膜にも高発現することが知られている。以前、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還元型グルタチオンの生成を促進させることを発見し、癌細胞におけるCD44vの発現は活性酸素の蓄積を抑制し、腫瘍の増大と治療抵抗性を促進することを報告している。本研究では、胃癌発癌過程におけるCD44v-xCTシステムの役割に着目し、検証すること目的とした。</p> <p>胃癌発生における主要なシグナルであるWntとプロスタグランジンE2合成酵素であるCyclooxygenase-2 (COX-2) およびmPGES-1を胃粘膜局所的に発現誘導し、胃癌を発生する<i>K19-Wnt1/C2mE</i>マウスを本研究に用い、胃粘膜の病理学的変化を観察した。<i>K19-Wnt1/C2mE</i>マウスにおいて、CD44は胃癌領域のみならずSPEM領域においても高発現していることが確認された。同マウスの腫瘍を摘出しFACSによってCD44陽性細胞と陰性細胞に分離し、DNA microarrayを行ったところ、既に報告されているSPEMにおいて発現増強している遺伝子群がCD44陽性腫瘍細胞においても増強しており、CD44陽性腫瘍細胞とSPEM細胞の遺伝的な関連性が示唆された。次に、CD44ノックアウト<i>K19-Wnt1/C2mE</i>マウスの胃粘膜を観察したところ、腫瘍及びSPEM形成が顕著に抑制されており、CD44がSPEMを経由した胃癌発癌に強く貢献している可能性が示された。次に、SPEM領域のCD44v陽性細胞におけるxCTの発現をFACSを用いて確認した。SPEM領域のCD44v陽性細胞は腫瘍部と同様xCTを強発現しており、CD44vは前癌状態においてもxCTの発現を亢進することで、炎症環境下における細胞増殖に貢献することが考えられた。そこで、xCT阻害剤であるスルファサラジンを<i>K19-Wnt1/C2mE</i>マウスに腹腔内投与したところ、胃腫瘍及びSPEM形成は顕著に抑制され、xCT阻害剤がCD44v-xCTシステム依存性の胃腫瘍及びSPEM形成を抑制する可能性が示唆された。</p> <p>CD44v-xCTシステムは胃粘膜の化生性変化に関与して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>			