

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	戸ヶ崎 和博
主 論 文 題 名				
Wnt Signaling Shapes the Histologic Variation in Diffuse Gastric Cancer (Wntシグナルにより制御される、びまん性胃がんの腫瘍内不均一性)				
(内容の要旨)				
<p>びまん性胃がんは、病理組織学的にsignet-ring cell carcinoma (SRCC) とpoorly cohesive carcinoma not otherwise specified (PCC-NOS) のサブタイプに分類され、これらの組織型はしばしば同一腫瘍内に混在している、このような組織学的な腫瘍内不均一性は、遺伝学的に異なる細胞によって形成される「clonal evolution model」、もしくはクローナルであるが異なる分化状態にある細胞によって形成される「cancer stem cell model」によって説明される。しかし、前方視的な機能解析アッセイの欠如から、びまん性胃がんの腫瘍内不均一性がどのようなモデルで説明されるかは不明であった。</p> <p>近年登場したオルガノイド培養技術によって、正常胃上皮組織および胃がん組織の培養が可能となった。本研究ではオルガノイド培養技術を用いることで、びまん性胃がんの前方視的な疾患モデルを確立し、組織学的な腫瘍内不均一性のメカニズムを探索した。</p> <p>びまん性胃がん患者より7ラインのオルガノイドを樹立し、病理組織学的解析、遺伝子発現解析を行った。またオルガノイドを免疫不全マウスの大腸及び胃壁に異種移植し、病理組織学的検討を行った。</p> <p>正常胃上皮オルガノイドは、幹細胞性の維持に寄与するWntとR-spondinが培養維持に必要であるが、びまん性胃がんオルガノイドをWRが除かれた溶液中で培養すると、PCC-NOSからSRC様へと形態変化した。この形態変化はWnt標的遺伝子と、LGR5を含む胃幹細胞遺伝子の発現低下および、KRT20やMUCsなどの分化マーカーの上昇を伴っていた。このWnt標的遺伝子の発現と、PCC-NOS及びSRCCの組織学的サブタイプとの関連性は、患者由来の胃癌組織でも確認された。さらに免疫不全マウスの大腸及び胃壁に、クローン化したびまん性胃がんオルガノイドを移植したところ、SRCCとPCC-NOSの2つの組織学的コンパートメントから構成され、R-spondin陽性線維芽細胞の周囲にPCC-NOS を認める腫瘍を形成した。</p> <p>このことから、SRCCとPCC-NOSの腫瘍内不均一性は、細胞の遺伝学的差異ではなく、微小環境に由来するWnt/R-spondinによって制御されていた。本研究の結果から、ヒトびまん性胃癌における遺伝子変異と腫瘍環境がどのように病理組織学的・生物学的表現型を形成するかが明らかになった。</p>				