

氏 名	玉川 祐司
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第386号
学位授与年月日	平成24年9月5日
審 査 委 員	主査 教授 浦野 健
	副査 教授 本間 良夫
	副査 教授 足立 経一

論文審査の結果の要旨

バレット食道は食道下部の粘膜が円柱上皮に置き換えられている状態で、食道腺がんとの関連が強く示唆されている。バレット食道は胃食道逆流症の合併症の一つであるが、その分子生物学的発生機序は未だ不明な点が多い。申請者らはバレット食道の発生に、1) 細胞分化の決定などに重要な役割を担うNotchシグナル、および2) 胃に腸上皮化生を誘導する腸管特異的転写因子Caudal-type Homeobox Protein 2 (Cdx2) が関与するのではないかと仮説を立て、患者標本（倫理委員会承認済）および細胞株を用いて詳細に検討した。

- 1) 患者生検標本（44症例）を用いたmRNAおよびタンパク質発現レベルでの解析により、杯細胞を有する腸上皮化生群において、Notchシグナルにより誘導される転写因子Hairy and Enhancer of Split 1 (Hes1) の発現抑制、およびHes1により負に制御される転写因子Atonal Homolog 1 (ATOH1) の発現誘導を確認した。
- 2) 食道腺がん細胞2株と食道扁平上皮細胞1株を用いた胆汁酸刺激試験により、1)と同様にHes1の発現抑制とATOH1の発現亢進を確認した。また、同細胞株にCdx2遺伝子を強制発現したところ、胆汁酸刺激試験と同様にHes1の発現抑制とATOH1の発現亢進を確認した。
- 3) Cdx2タンパク質が発現している食道腺がん細胞株2種類を用いて、Cdx2特異的siRNAを導入後胆汁酸刺激試験を行ったところ、2)で確認された「胆汁酸刺激によるHes1の発現抑制とATOH1の発現亢進」は認められなかった。
- 4) 3) で使用した食道腺がん細胞株2種類を、Notchシグナル阻害剤N-[N-(3,5-difluorophenacetyl)-L-alanyl]-S-phenylglycine t-butyl ester (DAPT、 γ -セクレターゼ阻害剤) 処理したところ、腸上皮化生のマーカータンパク質MUC2の発現が有為に亢進した。一方、Cdx2特異的siRNAを前もって導入した群では、DAPT処理によってもMUC2の発現は認められなかった。

以上、逆流した胆汁酸刺激によるNotchシグナルの抑制とCdx2の発現亢進が、バレット食道の発生過程で重要な役割を果たしていることを示した画期的な研究である。