

氏 名 RAHMAN FARZANA BINTE  
学位の種類 博士（医学）  
学位記番号 甲第329号  
学位授与年月日 平成22年3月18日  
審査委員 主査 教授 浦野 健  
副査 教授 杉本 利嗣  
副査 教授 川内 秀之

### 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、食道がんとの関連が強く示唆されている。しかし、食道扁平上皮がどのような分子学的機構により円柱上皮化するかは未だ不明な点が多い。申請者らは、慢性逆流性食道炎において局所的に産生される因子（群）が円柱上皮化の誘因ではないかと仮説を立て、細胞株を用いた酸暴露実験モデルを構築しその候補因子群を選定した。患者標本の免疫組織染色によりその候補因子群からヘパリン結合性上皮成長因子様増殖因子（HB-EGF）を同定し、さらに細胞株を用いた分子生物学的手法によりその下流の情報伝達を詳細に検討した。

- 1) 線維芽細胞株を用いた酸暴露実験の至適pHが5.0であり、その条件で誘導される増殖因子および炎症性サイトカインを遺伝子発現マイクロアレイ法により同定した。
- 2) 同定した候補因子群は、細胞株を用いた酸暴露実験によりmRNAおよびタンパク質レベルで上昇していることをリアルタイムPCRおよび酵素結合免疫測定法により確認した。
- 3) 細胞株で誘導が確認された増殖因子のうち、慢性逆流性食道炎患者標本の免疫組織染色において12例中2例にHB-EGFの発現を確認した。
- 4) 食道扁平上皮細胞株HET-1Aにおいて、リコンビナントHB-EGF刺激により腸管特異的転写因子CDX2や他の円柱上皮化のマーカータンパク質が誘導され、さらに阻害剤およびsiRNAを用いた実験からそれらの誘導はEGFリセプターを介した情報伝達であることを明らかにした。

食道への胃液逆流という強酸刺激により線維芽細胞から分泌されるHB-EGFを介して食道扁平上皮は円柱上皮化するという分子学的機構の一端を明らかにしたばかりではなく、バレット食道に対するHB-EGF経路の阻害剤を用いた薬物療法への可能性を示した研究と考えられる。