

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 竹中芳治

本研究は、*Helicobacter pylori* (Hp) 感染スナネズミ実験モデルを用いて発生させた腸上皮化生粘膜とヒト胃腫瘍性病変（胃癌、胃腺腫、胃カルチノイド、胃内分泌細胞癌）における上皮細胞および内分泌細胞の胃型・腸型形質発現について解析を行ない、幹細胞を起源とする細胞分化の観点から、腸上皮化生と胃癌の発生について検討したものであり、以下の結果を得ている。

1. Hp 感染スナネズミ腺胃に発生させた腸上皮化生粘膜における上皮細胞および内分泌細胞の胃型・腸型形質発現の経時的変化を解析した結果、

1) 上皮細胞および内分泌細胞の胃型・腸型形質マーカーによる免疫組織化学的検索では、腸型内分泌細胞は、Hp 非感染群ではほとんど認められなかったが、Hp 感染群では胃粘膜の腸型化の進行にともなって経時的に増加した。この結果はこれらの形質マーカーの mRNA 定量による検索の結果とも一致した。

2) 胃型形質を示す腺管内には胃型内分泌細胞が優位に発現し、胃腸混合型腺管内には胃型、腸型両方の内分泌細胞が発現し、腸型腺管内には腸型内分泌細胞が優位に発現していた。

3) Hp 感染スナネズミ腺胃粘膜では、上皮細胞のみならず内分泌細胞にも腸型化が起こること、その進行過程において両細胞の呈する胃型・腸型の形質は強く相関することが示された。これらの所見より、細胞分化の観点から検討すると、腸上皮化生は幹細胞レベルでの異常により発生するとの考え方が可能であると思われた。

2. ヒト胃癌について、まず内分泌系への分化を示す胃癌の存在の有無を確認し、内分泌系への分化を示す胃癌について、上皮細胞および内分泌細胞の胃型・腸型形質発現を検索し、胃癌以外のヒト腫瘍性病変との比較から胃癌の発生について検討した結果、

- 1) 胃癌症例の 85.5%は内分泌系への分化を示さなかった。
- 2) 内分泌系への分化を示す胃癌では、内分泌細胞一般のマーカーである Chromogranin A (CgA) での陽性細胞が集合する領域において、上皮細胞と内分泌細胞の胃型・腸型形質発現は強い相関を示した。
- 3) 胃腺腫症例の 50%は CgA 陽性であり、上皮細胞と内分泌細胞の胃型・腸型形質発現は強い相関を示した。
- 4) 胃カルチノイド症例では、全例 CgA 陽性であり、上皮細胞の形質発現を示したものはなく、内分泌細胞の形質を示したものは全例胃型を示した。
- 5) 胃内分泌細胞癌症例では、形質発現に一定の傾向を示さなかった。
- 6) 多くの胃癌は、ある程度上皮系に分化能が限られた上皮系前駆細胞から発生すると推測しうることを示唆された。一方、この仮説に合致しない「内分泌系への分化を示す胃癌」では上皮・内分泌細胞における胃型・腸型形質発現の間には、強い相関が存在することが示された。この所見より、内分泌系癌細胞を有する胃癌は、上皮系前駆細胞の癌化により発生した後の癌幹細胞の可塑性によるという考え方が可能であると思われた。

以上、本論文は、上皮細胞および内分泌細胞の胃型・腸型形質発現の解析により、腸上皮化生は幹細胞レベルでの異常により発生し、胃癌は上皮系前駆細胞の癌化であり、さらに内分泌系癌細胞を有する胃癌は上皮系前駆細胞の癌化で、ときに内分泌細胞へも分化しうる可塑性を有するものと仮定することが妥当であることを明らかにした。さらには、いまだその存在の直接的証明がなされていない胃癌幹細胞の存在を示唆するものである。本研究は、腸上皮化生および胃癌、その他の胃腫瘍性病変の細胞分化からみた発生の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。