

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 テラベ ファビオ

食道腺癌は昨今その発生頻度が増加しており、その高い死亡率のために研究がなされている。食道腺癌の発生過程には胃食道逆流症により惹起される下部食道の腸上皮化生（バレット食道）が関与することが知られている。この発がん過程を研究する動物モデルとしてはラットが主に用いられている。今回の研究はマウスにおける外科的逆流性食道炎モデル3種のうち、どれが最も食道腺癌の発生を研究する上で優れているかを比較したものである。この発がん過程の異なった段階におけるホメオボックス遺伝子(Cdx2 と Pdx1)の発現も解析した。以下の結果を得ている：

- 1、3種類の外科的逆流モデル（食道胃接合部-空腸側側吻合（EGJ）、食道空腸吻合(EJ)、食道空腸吻合+胃切除術(EJ/TG)）はマウスの死亡率に関しては同等であり、また、今まで報告されたマウス、ラットの死亡率とも同等であった。EGJモデルが最もマウスの体重減少が少なく、シャム群と統計学的有意差がなかった。
- 2、EGJモデルとEJ/TGモデルにおいては40週後に腸上皮化生と腺癌の形成が観察された。この2つのモデルの比較においてはEGJモデルの方がより高率に腸上皮化生と腺癌が形成された。EGJモデルはいまだ他には報告がない。
- 3、Cdx2発現はすべての腸上皮化生と腺癌において陽性であった。
- 4、Pdx1は腸上皮化生の71%、腺癌の88%において陽性であった。

まとめると、C57BL/6Jマウスにおいて食道腺癌の発生過程を研究する上ではEGJモデルが最も適していると考えられる。C57BL/6Jマウスは遺伝子改変動物として最も汎用されており、扁平上皮から腺癌への変異過程の変化を遺伝子学的に研究する上で、今回の結果は重要である。また、マウス食道の腸上皮化生、腺癌におけるPdx1の発現はこれまでに報告がないが、この発現はヒトの食道腸上皮化生においても、胃の腸上皮化生にも認められており、Pdx1発現の食道腺癌発がん過程における役割を今後研究する必要がある。これらの発見は食道腺癌発生過程に対する理解を深めるものであり、学位の授与に値するものと考えられる。