

令和 3 年 8 月 20 日現在

機関番号：82610

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K24058

研究課題名(和文) バレットの起源である胚性上皮細胞に発現する分子の解析

研究課題名(英文) Embryonic basal cells at squamous columnar junction as the cells of origin for Barrett esophagus

研究代表者

寺山 仁祥 (Terayama, Masayoshi)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・外科 レジデント

研究者番号：20843014

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：食道基底細胞に発現するグルタチオンS-転移酵素 2 (GSTO2)が、腺癌の発生母地として知られる食道-胃接合部粘膜腺細胞の一部にも限局して発現することを、ヒト組織染色において見出した。外科的切除検体89例の免疫組織学的検討では、GSTO2陽性率は腺癌で高く(48%)、扁平上皮癌で低かった(21%)。GSTO2を遺伝子導入したヒト食道扁平上皮癌細胞株では、細胞増殖およびE-カドヘリンの膜局在が抑制されたが、腺癌細胞株では抑制されなかった。DNAメチル化阻害剤処理により扁平上皮癌細胞株のGSTO2発現が回復した。以上より、GSTO2の分子機能および制御機構は腺上皮と扁平上皮で異なると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

バレット食道は食道腺癌の発生母地として知られるが、バレット食道の発生起源とされる”胚性上皮細胞”の挙動と機能的変化については、特異的分子マーカーの同定に至らず、解明が進んでいない。本研究の学術的・社会的意義は、”胚性上皮細胞”に限局して発現し、腺癌発症に相関している分子を同定したことである。更に、本分子の発現制御機構並びに分子機能は食道扁平上皮と腺上皮で異なることを明らかにしており、食道扁平上皮が腺上皮へと置き換わるバレット食道の分子病態解明に繋がる、重要な知見が得られた。

研究成果の概要(英文)：We immunologically examined the expression of Glutathione S-transferase Omega 2 (GSTO2), normally expressed in the nethermost cells of esophageal mucosa, and found GSTO2-positive cell population in glands of esophago-gastric junctions. Immuno-histochemical staining of 87 resected specimens by esophagectomy revealed that GSTO2 expressed in 13 of 27 (48%) esophageal adenocarcinoma (EAC) cases and 13 of 62 (21%) esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) cases, respectively. To examine the function of GSTO2 in ESCC and EAC, we prepared stable GSTO2-transfected and mock-transfected cells which possessing empty vector. Forced expression of GSTO2 inhibited tumor cell growth and suppressed the membrane expression of E-cadherin, a marked epithelial marker, in ESCC but did not affect EAC cell functions. These results suggest that GSTO2 may have different roles in carcinogenesis between ESCC and EAC.

研究分野：食道

キーワード：バレット食道 組織幹細胞 食道胃接合部

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

食道-胃接合部には、食道重層扁平上皮細胞の供給源となる基底細胞や、胃腺底部に存在する幹細胞とは異なる形質を有した“胚性上皮細胞”が存在する。マウスモデルを用いた研究により、この“胚性上皮細胞”が、食道腺癌の発生源とされるバレット食道の起源となることが示されたが、その生理的・病理学的動態と細胞機能については不明な点が多い。本研究では、“胚性上皮細胞”に限局して発現する分子の探索並びにその生理的・病理学的動態・細胞機能解析を行うことで、バレット食道発症機構の解明を目指す。

2. 研究の目的

バレット食道の起源となる“胚性上皮細胞”は、食道基底細胞、胃粘膜細胞とは異なる p63、KRT5、KRT7 発現パターンを示すことがこれまでの研究で明らかになっているが、“胚性上皮細胞”特異的に発現する分子マーカーはこれまで同定されていない。本研究の目的は、バレット食道発症からバレット腺癌への進展に至る“胚性上皮細胞”の挙動と機能的変化を詳細に解析し、バレット食道発症機構を解明することである。

3. 研究の方法

・ヒト検体を用いた研究

ヒト検体や手術検体を用いた免疫組織染色により、申請者がこれまでの研究により候補分子と考えている GSTO2 の発現を、特に“胚性上皮細胞”が存在すると考えられている食道-胃接合部を中心に詳細に検討する。

・GSTO2 の生理的機能解析

GSTO2 陽性細胞の生理的機能を明らかにすることを目的に、ヒト EAC 及び ESCC 細胞株に GSTO2 遺伝子を導入した強制発現株を作製し、細胞増殖性、接着性等、癌化・悪性化に関連する細胞機能への GSTO2 の関与を検討する。

・GSTO2 と疾患との関連

ヒト検体や手術検体を用いた免疫組織染色により、バレット食道及び腺癌における GSTO2 発現を調べ、GSTO2 発現と腺癌発症との関連を詳細に検討する。

4 . 研究成果

バレット食道は、肥満等に起因した胆汁及び胃酸の逆流により形成・促進されると考えられており、食生活の欧米化による肥満の増加、ピロリ菌除菌の促進により、本邦においても近年増加している。バレット食道を母地として発生するバレット腺癌は、欧米では過去 20-30 年で 7 倍以上に増加しており、最も増加率の高い悪性腫瘍とされている。その予後の悪さから、前癌病変であるバレット食道への適切な介入が求められており、その病態解明と分子基盤に基づく診断・治療法の開発が喫緊の課題である。

申請者は、扁平上皮の幹細胞機能維持に必要な分子として発見した GSTO2 が、食道-胃接合部の“胚性上皮細胞”にも発現すること、上皮化生に伴って発現増加を来すことを見出した。更に、遺伝子導入細胞株を用いた検討において、癌化に伴う GSTO2 の分子機構が扁平上皮と胚性上皮で異なることを示した。食道上皮の供給源となる基底細胞と、バレット上皮の起源となる“胚性上皮細胞”は共に発癌の母地となる細胞でありながら、その性質は全く異なる細胞である。GSTO2 は両者に共通して発現する一方で、食道基底細胞から生じる扁平上皮癌、“胚性上皮細胞”から生じるバレット腺癌のふるまいに及ぼす影響が異なることから、両細胞間に「可塑性」が存在する可能性が考えられる。GSTO2 に着目したバレット食道の分子病態解明研究は申請者ら以外には行われておらず、本研究成果は長年議論されてきたバレット食道起源に関する新たな知見となる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Masayoshi Terayama, Kazuhiko Yamada, Teruki Hagiwara, Fumika Inazuka, Takuhito Sezaki, Toru Igari, Chizu Yokoi, Kyoko Nohara, Daisuke Soma, Taeko Dohi, Yuki I Kawamura.	4. 巻 41
2. 論文標題 Glutathione S-transferase Omega 2 Regulates Cell Growth and the Expression of E-cadherin via Post-Transcriptional Downregulation of β -Catenin in Human Esophageal Squamous Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 875-886
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/carcin/bgz189	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Masayoshi Terayama, Kazuhiko Yamada, Teruki Hagiwara, Taeko Dohi, Norihiro Kokudo, and Yuki I. Kawamura
2. 発表標題 Glutathione S-transferase omega 2 (GSTO2) suppresses cell growth and membrane localization of E-cadherin via p38MAPK signaling pathway in human esophageal squamous cells
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masayoshi Terayama, Kazuhiko Yamada, Norihiro Kokudo, and Yuki I. Kawamura
2. 発表標題 3.GSTO2, a novel tumor suppressor gene, regulates the expression of E-cadherin in esophageal squamous cell carcinoma.
3. 学会等名 第79回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masayoshi Terayama, Kazuhiko Yamada, Teruki Hagiwara, Miwa Nakano, Taeko Dohi, Norihiro Kokudo, and Yuki I. Kawamura
2. 発表標題 食道上皮細胞の接着性を制御するGSTO2
3. 学会等名 第74回 日本食道外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masayoshi Terayama, Kazuhiko Yamada, Teruki Hagiwara, Taeko Dohi, Norihiro Kokudo, and Yuki I. Kawamura
2. 発表標題 The characterization of the function of glutathione S-transferase omega 2 (GSTO2) indicated the presence of putative quiescent stem cells in human esophagus
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masayoshi Terayama, Kazuhiko Yamada, Norihiro Kokudo, and Yuki I. Kawamura
2. 発表標題 GSTO2, a novel tumor suppressor gene, regulates the expression of E-cadherin in esophageal squamous cell carcinoma
3. 学会等名 第78回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------