

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2008 年

課題番号：19590737

研究課題名（和文） バレット上皮発生における Notch シグナリングと胆汁酸の役割の検討

研究課題名（英文） Role of notch signaling in the pathogenesis of Barrett epithelium

研究代表者

安田 宏 (YASUDA HIROSHI)

聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80262129

研究成果の概要：バレット上皮発生に関与する因子を検討するために各種食道癌細胞を用いて重層扁平上皮を腺上皮に変換させる因子を検討した。レチノイン酸 (RA) が TE-4 細胞を腺房様の増殖を引き起こした。また RA とアクチビン A (act) は腺上皮の基本的転写因子である Cdx2 発現を増強した。act の作用 Smad 経路を介していた。更に CD133 陽性 TE-4 細胞に RA と act を添加培養すると MUC 2 陽性細胞が著増した。RA と act が扁平上皮から腺上皮への変換に関与する可能性が示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2008 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,800,000	540,000	2,340,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：バレット上皮、レチノイン酸、アクチビン

1. 研究開始当初の背景

バレット食道は逆流性食道炎や食道潰瘍の修復過程で後天的に発生する食道上皮の変化で、食道重層扁平上皮が不完全腸上皮化生に類似した特殊円柱上皮に置換される。この特殊円柱上皮は乳頭

状を示し、杯細胞、パネート細胞、内分泌細胞などで構成される。特に杯細胞の存在は病理学的にバレット上皮を最も特徴的づけるものである。胃酸や、胆汁酸などを含む十二指腸液の逆流がバレット上皮発生に重要と考えられている。

胃上皮においてはピロリ菌感染が慢性胃炎を引き起こし、その過程で腸上皮化生が起こる。ホメオドメイン転写因子 Cdx-2 の腸上皮化生発生における重要性が示されている。一方、バレット上皮はピロリ菌感染を伴わない胃食道逆流症患者でも多く認められ、特殊円柱上皮発生の機序の詳細は明らかでない。

バレット上皮はバレット腺癌の発生源地と考えられている。米国白人男性食道癌ではバレット腺癌の発生数が扁平上皮癌よりも多い。わが国ではバレット腺癌は稀な疾患と考えられていたが、近年、増加傾向にある。バレット上皮の発生機序の理解は発癌予防という観点からみても極めて重要である。

2. 研究の目的

- (1). バレット上皮発生における Notch シグナルの関与について検討する。
- (2). 食道扁平上皮細胞を腺上皮に変換させる因子を検討する。

3. 研究の方法

食道上皮細胞 TE-4 細胞を用いて各種増殖因子が細胞増殖形態・Cdx2 および MUC2 発現に及ぼす影響を検討した。

4. 研究成果

- (1). まずバレット上皮発生における Notch シグナルの関与について検討した。バレット上皮における Hh1 発現増強は胃十二指腸液中の γ -セクレターゼ阻害活性の存在を示唆する。バレット上皮発生には十二指腸液の逆流、特に胆汁酸が関与するとの報告があり、各種胆汁酸の γ -セクレターゼ活性への影響について SUP-T1 細胞を用いて検討した。残念ながら、検討した 10 種類の胆汁酸は γ -セクレターゼ活性に明

らかな影響を及ぼさなかった。

(2). 次に各種食道癌細胞を用いて重層扁平上皮から腺上皮に変換させる因子を検討した。レチノイン酸 (RA) が TE-4 細胞を腺房様発育をさせまた腺上皮の基本的転写因子である Cdx2 発現を増強した。更に TGF β ファミリーの一員であるアクチビン A も Cdx2 発現を増強し、その作用はレチノイン酸と相加的であった。TE-4 細胞ではアクチビン I 型および IIb 型受容体の発現を認めた。アクチビンの作用は抑制性 Smad である Smad7 をアデノウイルスで強制発現すると抑制されたことから Smad 経路を介していると考えられた。これらの成果は第 94 回日本消化器病学会総会で発表した。

(3). RA とアクチビンで形質変換させた TE-4 細胞での腸上皮特異的ムチンである MUC2 の発現細胞は僅かであった。ところで大腸癌や膵癌など様々な幹細胞のマーカーである CD133 が陽性の細胞が TE-4 では約 2% に認められた。CD133 陽性 TE-4 細胞は RA とアクチビンで MUC2 陽性細胞が著増した。CD133 がバレット上皮となる幹細胞である可能性が示された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件、いずれも査読あり)

1. Mashima H, Suzuki J, Hirayama T, Yoshikumi Y, Ohno H, Ohnishi H, Yasuda H, Fujita T, Omata M. Involvement of vesicle-associated membrane protein 7 in human gastric epithelial cell vacuolation induced by *Helicobacter pylori*-produced VacA. **Infection and Immunity** 76: 2296-2303, 2008.
2. Ogawa O, Yoshikumi H, Maruoka N,

- Hashimoto Y, Kishimoto Y, Watanabe T, Kuroki Y, **Yasuda H**, Endo Y, Inoue K, Yoshiba M. Predicting the success of endoscopic transpapillary gallbladder drainage for patients with acute cholecystitis during pretreatment evaluation. **Can J Gastroenterol** 2008; 22: 681-685.
3. Yoshikumi Y, Ohno H, Suzuki J, Isshiki M, Morishita Y, Ohnishi H, **Yasuda H**, Omata M, Fujita T, Mashima H. Up-regulation of JAM-1 in AR42J cells treated with activin A and Betacellulin and the diabetic regeneration islets. **Endocrine J** 2008; 55: 757-765.
 4. **Yasuda H**, Hirata S, Inoue K, Mashima H, Ohnishi H, Yoshiba M. Involvement of membrane-type bile acid receptor M-BAR/TGR5 in bile acid-induced activation of epidermal growth factor receptor and mitogen-activated protein kinases in gastric carcinoma cells. **Biochem Biophys Res Commun** 2007; 354: 154-159.
 5. Inoue K, Umehara T, Ruegg UT, Yasui F, Watanabe T, **Yasuda H**, Dumont JM, Pietro Scalfaro, Yoshiba M, Kohara M. Evaluation of a cyclophilin inhibitor in hepatitis C virus-infected chimeric mice *in vivo*. **Hepatology** 2007; 45: 921-928.
 6. Yamada M, **Yasuda H**, Yoshida I, Yoshikumi H, Endo Y, Inoue K, Yoshiba M: Endoscopic hemoclippping for bleeding gastric varices. **Showa Univ J Medical Sciences** 19: 53-58, 2007.
2. **安田宏**、滝川一、久持顕子、辻恵二、相磯光彦、村田洋介、綾田穰、出口章広、与芝真彰、PT60%以下となった薬物性肝障害での劇症化予知の試み. 第44回日本肝臓学会総会主題ポスター、松山、2008年.
 3. **安田宏**、与芝真彰、冠動脈ステント留置後の抗血小板薬服用時の酸分泌阻害剤併用/非併用による上部消化管出血発生頻度、第11回日本高齢消化器病学会シンポジウム、東京、2008年.
 4. **安田宏**、与芝真彰、冠動脈ステント留置後の抗血小板薬服用時の酸分泌阻害剤併用/非併用による上部消化管出血発生頻度、第76回日本消化器内視鏡学会パネルディスカッション (JDDW)、東京、2008年.
 5. **安田宏**、山田雅哉、与芝真彰、当院における細径内視鏡使用の現状. 第83回日本消化器内視鏡学会関東地方会ワークショップ、東京、2007年.
 6. **安田宏**、山田雅哉、渡辺綱正、井上和明、与芝真彰、薬物性肝障害における劇症化予知式の有用性の検討、第43回日本肝臓学会総会ワークショップ、東京、2007年.
 7. **安田宏**、山田雅哉、澤田晋、遠藤豊、井上和明、与芝真彰 GAVE に伴う進行性貧血に対する低用量ピルの有用性、第15回日本門亢症学会ワークショップ、別府、2007年.
 8. **安田宏**、山田雅哉、与芝真彰、胆汁酸による胃癌細胞アポトーシスにおける EGF 受容体活性化の役割、第11回日本肝臓学会大会ワークショップ (JDDW)、神戸、2007年.

[学会発表] (計 8件)

1. **安田宏**、山田雅哉、澤田晋、遠藤豊、井上和明、与芝真彰アクチビンAとレチノイン酸による食道扁平上皮細胞での CDX-2 発現増強、第94回日本消化器病学会総会、福岡、2008.

[図書] (計 1件)

分担執筆 **安田宏**、滝川一、久持顕子、辻恵二、相磯光彦、村田洋介、綾田穰、出口章広、与芝真彰 著
恩地森一監修 薬物性肝障害の実態 中学医学社 2008年、160頁.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安田 宏 (YASUDA HIROSHI)
聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授
研究者番号：80262129

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし