

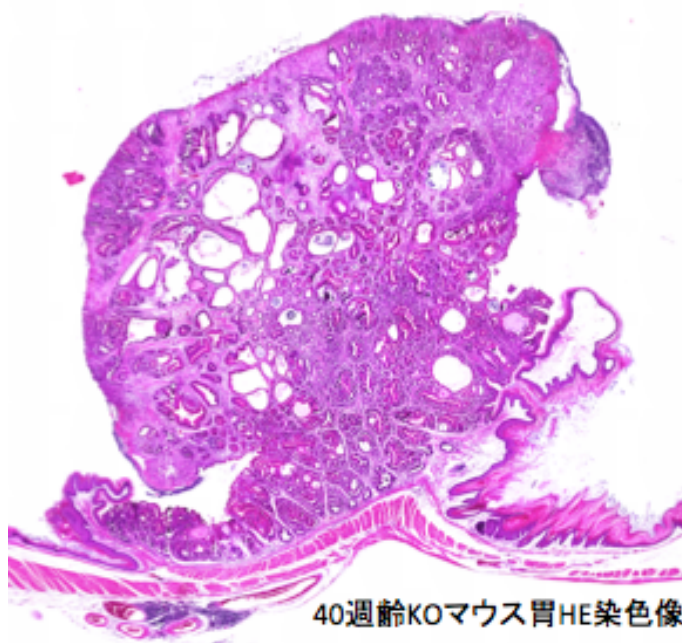
2015年度RFLJ「プロジェクト未来」研究報告

「胃上皮細胞タイトジャンクション (TJ) を構築する、 膜貫通蛋白質クローデイン (Cldn) 18の、 ノックアウトマウス解析からみた炎症がんの発生機序」

大阪大学大学院 医学系・生命機能研究科 分子生体情報学 月田早智子

【概要】

蛋白質の分解に関わる胃酸の分泌により、胃内腔の pH は 1 にまで低下する。このことは、胃の壁を挟んで、胃酸（プロトン H^+ ）の濃度勾配が、約 100 万倍にもなることを示す。この大きな H^+ の濃度勾配により、 H^+ が粘膜下に漏出すると、周囲の組織は化学傷害を受けるはずである。そこで、 H^+ が、胃の粘膜下に直接的に漏出して、酸による炎症の惹起を防ぐ必要がある。胃の上皮細胞間には、細胞周囲を連続的に取り囲む細胞間接着構造であるタイトジャンクション (TJ) がつくるバリアが存在する。TJ を構築する主要な分子は、4 回膜貫通蛋白質 Cldn である。胃の主要な Cldn である Cldn18 を欠損する胃型 Cldn18 遺伝子欠損 (KO) マウス (*stCldn18^{-/-}*) の胃では、胃酸の漏出により、生後 4 週ほどで萎縮性胃炎を呈し、好中球の浸潤、炎症性サイトカイン・ケモカインを解析から急性炎症の病態像を示す。本マウスの胃炎炎症像の病態の推移を検討するために、長期観察を行った。すると、40 週齢以降の *stCldn18^{-/-}* 胃腺部には、慢性炎症と急性炎症が共存する慢性活動性胃炎が優位に存在していた。慢性活動性胃炎は、胃がんを効率で生じるヘリコバクターピロリ菌感染性胃炎の特徴的胃炎で、*stCldn18* 欠損を原因とする胃炎が、胃がんの形成と関連している可能性を示唆した。実際、ヒトにおいてピロリ菌感染胃、さらには胃



40週齢KOマウス胃HE染色像

がん病変部で stCld18 の発現が低下していることが報告されており、その低下と胃炎・胃がんの関連が示唆されている。

本研究では、2 歳齢におよぶ老齢マウスまでの病態を追跡し、胃および全身の病態の変遷について、解析を進めた。その結果、がん遺伝子やがん抑制遺伝子などの発がん遺伝子の変異がなくても、胃の上皮細胞間バリア機能の異常に胃酸を主とすると考えられる胃内容物の漏出により、本マウスの多くで化生性変化と、さらに胃のポリープの形成を認めた。

【方法】

胃の上皮細胞バリアを構築する主要な 4 回膜貫通タンパク質である stCldn18 を遺伝子欠損 (KO) したマウスは、若齢期から、胃酸の粘膜下への漏出によって胃炎を生じる。本研究では、長期の追跡解析により、胃炎の進行についての解析を進めた。

【結果と考察】

- (1) 若齢期では、好中球を中心とする炎症細胞の浸潤が継続して認められ、活動性胃炎の様相を呈した。詳細に組織学的な解析を進めると、SPERM 性の化生性変化を認め、上皮組織の分化異常を示唆した。
週齢を重ねると、リンパ球の浸潤を認めた。一方で、好中球の浸潤は継続して持続し、慢性活動性胃炎を示した。
- (2) 一部の stCldn18 KO マウスでは、胃炎を基盤としてポリープ形成を認めた。ポリープ内は、腺管構造の不整形が見られた。
- (3) 上皮細胞間のバリアの異常は、胃酸を主とする小分子の透過により、胃炎を惹起する。バリアの異常が継続すると、胃炎は活動性から慢性活動性胃炎に変化して継続し、週齢を重ねると、ポリープの形成が認められる。しかし、浸潤をともなう悪性化までは認められない。
- (4) 本解析では、上皮細胞間バリアの異常により惹起された微小環境の変化と、胃の病態が大きく関連している点を明らかにした。特に、ポリープの構築に、特定のシグナル系が重要である点を見出しつつあり、さらに、解析を進めていきたい。

【まとめ】

本解析では、胃上皮細胞間バリア構築タンパク質胃型Cluin18遺伝子ノックアウトマウスにおけるポリープの形成について、シグナルも含めた解析を進めている。StClun18は、多くの胃炎や胃がんで低下がみられることから、本解析の所見は、ヒトにおける胃炎や胃がんでも、共通して生じる一般的な現象と考えられる。

胃ポリープは、一般に大腸ほどの高確率で悪性化するとは考えられていない。一方、大腸ポリープは大きくなると悪性化すると考えられている。同じポリープであっても、悪性度に差が生じる理由について、特に、胃と腸の視点からもふくめ、今後、さらに検討を進めていきたいと考えている。