

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	岩谷 勇 吾
論文審査担当者	主 査 菅 野 祐 幸 副 査 宮 川 眞 一 ・ 森 泉 哲 次
<p style="text-align: center;">論 文 題 目</p> <p style="text-align: center;">Reduced expression of αGlcNAc in Barrett's oesophagus adjacent to Barrett's adenocarcinoma – a possible biomarker to predict the malignant potential of Barrett's oesophagus (バレット腺癌に隣接するバレット食道では αGlcNAc の発現が低下している ～バレット食道の悪性化を予測するバイオマーカーとしての可能性)</p>	
<p>(論文の内容の要旨)</p> <p>目的：バレット食道の悪性化を予測する有効なバイオマーカーに関しては定まったものはない。非還元末端に α1,4 結合した <i>N</i>-アセチルグルコサミンを有する <i>O</i>-グリカン(αGlcNAc)は胃粘膜の腺粘液細胞から分泌されるユニークな糖鎖で、バレット食道の腺粘液細胞内にも存在する。αGlcNAc の生合成に関わる糖転移酵素である α1,4-<i>N</i>-アセチルグルコサミン転移酵素(α4GnT)を欠損した α4GnT ノックアウトマウスでは胃腺癌が自然発生することから、この糖鎖は胃癌の tumor suppressor として機能することが示唆されている (Karasawa et al. J. Clin. Invest. 2012; 122; 923-934)。しかしながら、バレット食道における αGlcNAc の働きに関しては未だ明らかになっていない。今回我々はバレット食道における αGlcNAc の発現低下がバレット腺癌の発癌に関わっているのか検討を行った。</p> <p>方法と結果：35 例のバレット腺癌の病理標本に対し、αGlcNAc とそのコア蛋白である MUC6、さらに腸型化マーカーである CDX2 の免疫染色を行った。コントロール群として、バレット腺癌を有さないバレット食道 35 例 (食道扁平上皮癌で食道摘出が施行された症例) の病理標本に対し、同様の染色を行った。正常胃粘膜では αGlcNAc と MUC6 は同じ細胞で陽性となるが、バレット腺癌に隣接するバレット食道では MUC6 の発現に対し αGlcNAc の発現が有意に低下しており ($P = 0.0025$)、αGlcNAc の発現低下がバレット食道の発癌に関与している可能性が示唆された。特にその傾向は腫瘍径の小さい症例 (20mm 以下)、腫瘍の深達度の浅い症例 (M 癌) に強く見られ、αGlcNAc は発癌の比較的早期の段階に関与していると推測された。また、癌の粘液形質が腸型である症例、背景粘膜に腸上皮化生を伴う症例においても αGlcNAc の発現低下は顕著であり、αGlcNAc の発現低下とバレット食道・腫瘍の腸型化には関連があると考えられた。さらに、バレット腺癌に隣接する粘膜において、αGlcNAc と腸型マーカーである CDX2 の発現には負の相関がみられた。</p> <p>考察：バレット腺癌に隣接するバレット食道では αGlcNAc の発現が低下しており、αGlcNAc がバレット腺癌の発癌を予測するバイオマーカーとなりうる可能性が示唆された。胃酸や胆汁酸の逆流によってもたらされる食道の炎症がバレット食道の発癌に深く関与することは広く知られている。α4GnT ノックアウトマウスでは IL-1β などの炎症性サイトカインや CCL2 などのケモカインの発現が上昇することが報告されているが、炎症を伴うバレット食道でも CCL2 などのケモカインが上昇しており、αGlcNAc はこれらの炎症に対して抑制的に働くことで発癌を予防しているものと推測された。また、バレット食道の腸型化は発癌に深く関与すると考えられているが、腸型化マーカーである CDX2 は IL-1β・NF-κB を介する経路で発現することが知られている。同様に α4GnT ノックアウトマウスでも IL-1β の発現が亢進しており、αGlcNAc が発現低下することで腸型化が促進され、発癌が促進される可能性も示唆された。αGlcNAc がバレット腺癌の予測因子となりうるか、今後の前向き検討が必要である。</p>	