

新しい消化管上皮幹細胞マーカーの発見から発癌メカニズムの解析へ

関西医科大学提供
作成日 2016年2月6日
更新日

研究者氏名 ふくい としろう 福井 寿朗	所属機関 関西医科大学	関連キーワード pSmad2/3L-Thr、上皮幹細胞、再生、疾患モデルマウス、消化器癌
主な研究テーマ ・消化器粘膜の免疫 ・消化管上皮の幹細胞について ・消化管の粘膜障害と再生について ・消化管上皮の幹細胞と発癌メカニズムについて ・消化器の癌における癌の浸潤、転移メカニズム	主な採択課題 ・若手研究(B)平成22～24年度(配分総額:3,380千円) 課題名「消化管粘膜における上皮幹細胞マーカーの同定、粘膜再生・発癌メカニズムの解析」 ・基盤研究(C)平成25～27年度(配分総額:4,680千円) 課題名「pSmad2/3L-Thrに着目した消化管上皮幹細胞・癌化・再生機構の検討」	

① 科研費による研究成果

・ウサギを特異部位がリン酸化されたSmad蛋白にて免疫することにより抗体を作製し、蛍光色素を用いた免疫染色法でpSmad2/3L-Thr陽性(かつKi67陰性)の細胞としてマウスの食道、胃、小腸、大腸の各組織にてpSmad2/3L-Thr陽性細胞を幹細胞として特定することができた。

・pSmad2/3L-Thr陽性細胞は、細胞分裂を確認するBrdU残存アッセイにて、長期間核内にBrdUの残存が認められ、また小腸の幹細胞マーカーとされるMusashi-1とも共陽性を示し、小腸では主として+4細胞領域に存在していた。大腸においては腺底部に存在し、LGR5-GFPノックインマウスを使用した免疫染色にて、LGR5と共陽性を示した。

・塩酸投与後の食道炎、ヘリコバクター感染性胃炎、DSS投与後の大腸炎の各疾患モデルマウスにおいて、粘膜再生時期に一致してpSmad2/3L-Thr陽性細胞が著明に増加していた。

・以上よりpSmad2/3L-Thr陽性細胞は細胞分裂の遅い幹細胞と推測された。

・AOM-DSS大腸癌モデルマウスを用いて同様の手法で解析したところ、腫瘍辺縁の癌細胞にpSmad2/3L-Thr陽性細胞が多く存在し、このモデルでは組織幹細胞とは異なった、やや分化した細胞が初期に癌化し、癌幹細胞になるのではないかと考えられた。

・研究成果として、食道: Dis Esophagus. 2016 Feb;29(2):107-15.、胃: J Gastroenterol. 2011 Apr;46(4):456-68.、小腸・大腸: Dig Dis Sci. 2015 Feb;60(2):362-74.、大腸癌: J Crohns Colitis. 2015 Jul;9(7):565-74.を出版した。

② 当初予想していなかった意外な展開

・研究当初はSmad2/3蛋白のリン酸化のメカニズムとヘリコバクターが関連する胃癌についての発癌メカニズムの研究を予定していたが、Smad2/3蛋白のリンカー一部スレオニン残基がリン酸化された蛋白を認識する抗体を作製し、解析したところ、正常胃粘膜に限局してこの蛋白を強発現する細胞が免疫染色により確認された。そしてこの細胞は、粘膜再生が促進されるヘリコバクター感染後の胃炎粘膜において細胞数が著明に増加し、粘膜再生に重要な働きを持つ細胞であることが推測された。

・この細胞が上皮幹細胞であることが後の詳細な検討により明らかになり、また他の消化管組織においても同様の性質を示す幹細胞を同定出来ることがわかった。

③ 今後期待される波及効果、社会への還元など

・上記に加え、本研究では大腸癌モデルマウスを利用し、正常組織幹細胞と癌幹細胞の関係についても解析した。消化管疾患による粘膜障害において、粘膜再生を促進するメカニズムの解析や、消化管癌患者における癌幹細胞をターゲットとした新規治療法開発の足がかりになると考えている。