

ID No.	2066
研究課題名	食道 Barret 上皮の試験管内作成と解析
研究代表者	川口 義弥(京都大学・iPS 細胞研究所・教授)
研究組織 受入教員 研究分担者	山田 泰広(東京大学医科学研究所・教授)  三小田 直(京都大学・特定研究員) 三小田 亜希子(京都大学・特定研究員) 藤井 佳穂(京都大学・特定研究員)
研究報告書	
<p>マウス発生過程でどのように食道-胃接合部が形成されるかのメカニズム解析を目的とし、Sox2/GATA4ダブルレポーターマウスを用いたmouse geneticsとin vitro organoid作成技術を組み合わせた研究を展開した。その結果、以下のメカニズムを明らかにした。①食道／胃は共にGATA4/SOX2共陽性の原腸移行上皮に由来する。②GATA4は円柱上皮、SOX2は扁平上皮への分化にそれぞれ必要である。③GATA4発現領域は次第に尾側にシフトし、遠位側に強い濃度勾配を形成する。④胎生13.5日のSox2/GATA4ダブルレポーターマウスから上皮細胞をGATA4-low, GATA4-mid, GATA4-highに分取してin vitro でオルガノイドを形成させると、それぞれ食道オルガノイド、移行上皮オルガノイド、胃オルガノイドになり、この時期のGATA4発現量による運命決定機構が示された。⑤胎生15.5日以前は広い領域にリン酸化ERKが発現しているが、次第に接合部に限局し、成体期でも維持されることが分かった。⑥リン酸化ERK発現はGATA4陽性上皮を裏打ちする間質細胞由来のFgf10とSOX2陽性細胞に発現するFgf2Rを介しているものと考えた。上記より、GATA4発現領域の尾側シフト及び濃度勾配形成は、細胞の運命決定、食道-胃接合部の形成位置決定とその維持に極めて重要な役割を演じていることが分かった(Nature Communication.12.560. 2021)。</p>	