

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・教授)
研究組織	
受入教員	山田 泰広 (東京大学医科学研究所・教授)
研究分担者	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>食道-胃接合部や十二指腸 Vater 乳頭部、直腸歯状線、子宮頸部などの“異なる上皮の接点”は人体の複数の場所に存在し、腫瘍の発生母地になり得るという臨床上の共通した特性がある。腫瘍発生メカニズムの解明は病態の理解に不可欠であるが、それと同時に胎生期にどのように“異なる上皮の接点”が形成され、成体で維持されるのか？という問いは発生学上の重要な課題である。</p> <p>つまり、発生における細胞分化・組織構築形成過程で、未分化細胞のもつ可塑性がどのように減弱してゆき、“異なる上皮の接点”を形成し、その境界部が成体臓器でどのように維持され、どのような刺激で可塑性を再獲得して腫瘍化(分化状態の破綻+組織構築の破壊)するのか？その解明こそが臓器境界部での腫瘍形成メカニズム理解に直結すると考えられる。</p> <p>本研究期間では、まず、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、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。</p>	