

# 学位論文抄録

胃癌形成において CD44 は PGE<sub>2</sub> シグナルによる胃幹細胞様細胞の増殖に  
機能的な役割を果たしている

(CD44 plays functional role for stem-like cell expansion triggered by  
prostaglandin E<sub>2</sub> signaling during gastric carcinogenesis)

石本 崇胤

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻消化器外科学

指導教員

馬場 秀夫 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻消化器外科学

佐谷 秀行 前教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程病態制御学専攻腫瘍医学

## 学位論文抄録

【目的】 CD44 は細胞外マトリックスに対する接着分子であり、リンパ球ホーミングや活性化、細胞運動などの生理的過程のみならず腫瘍細胞の浸潤や転移に関わる事が良く知られている。さらに最近、いくつかの癌腫において癌幹細胞マーカーのひとつとして注目されている。この事から CD44 は細胞接着や運動だけでなく癌細胞の発生およびその維持に必要である可能性が示唆されるが、これを裏付ける証拠は得られていない。本研究は、腫瘍形成における CD44 の機能的な役割を明らかにすることを目的とする。

【方法】 胃癌形成における CD44 発現の機能的役割および関連性を明らかにするために胃の上皮特異的に Wnt1、COX2 および mPGES1 を発現し高分化型腺癌を形成する胃癌自然発症モデルである *K19-Wnt1/C2mE* マウスを用いた。さらに *CD44<sup>-/-</sup>* マウスと *K19-Wnt1/C2mE* マウスの交配をおこない *CD44<sup>-/-</sup> K19-Wnt1/C2mE* を作製し、CD44 発現の有無による胃腫瘍形成および腫瘍細胞の特性の相違について詳細な解析をおこなった。

【結果】 マウスの正常な胃において、腺上皮に CD44 は発現していないが腺扁平上皮境界部に BrdU を長期間保持し唯一 CD44 を発現する幹細胞様の上皮細胞が存在していた。この腺扁平上皮境界部にある特徴的な細胞は PGE<sub>2</sub> を介したシグナルにより増加し、さらに Wnt の活性化によりその増加は著明に促進された。次に *K19-Wnt1/C2mE* マウスにおいてフローサイトメーター(FACS)を用いて CD44 陽性、CD44 陰性の腫瘍細胞を分離し cDNA マイクロアレイおよび定量的 RT-PCR による解析にて、CD44 陽性腫瘍細胞において細胞周期および細胞分裂関連遺伝子群の発現上昇を認め、一方で CD44 陰性腫瘍細胞においては分化やアポトーシスに関連する遺伝子群が上昇していた。また、もう一つの癌幹細胞マーカーとされる CD133 は CD44 陽性腫瘍細胞で発現が高く、胃の分化マーカーである MUC5AC は CD44 陰性腫瘍細胞で発現が高かった。さらに FACS による蛋白レベルの解析でも CD44 陽性腫瘍細胞は CD133(+) の未分化な腫瘍細胞を多く含んでいた。免疫組織化学染色にて CD44 陽性腫瘍細胞では p38MAPK の活性化がほぼ抑制されていた。さらに CD44 ノックアウトマウスの解析により p38MAPK の活性化と p21CIP1/WAF1 の発現上昇を介して未分化な腫瘍細胞の増殖が抑制された。

【結論】 Wnt/PGE<sub>2</sub> シグナルを介した胃幹細胞様細胞の拡大において CD44 は機能的な役割を果たしており、その結果として胃癌形成が引き起こされる事が明らかとなった。