

審査の結果の要旨

氏名 市村 香代子

本研究は EB ウイルス関連胃癌の発現膜蛋白である LMP-2A の役割を検討するため、LMP-2A を胃粘膜で発現するトランスジェニックマウス (LMP-2A マウス) と、炎症性胃癌モデルである Gan マウス (Wnt1 と PGE2 を胃粘膜に発現) の交配により得られた、LMP-2A と PGE2、Wnt1 を様々な組み合わせで発現する各種のトランスジェニックマウスを用いて、LMP-2A の造腫瘍能・腫瘍増殖促進能を検討し、そのメカニズムの解明を試みたもので、下記の結果を得ている。

1. LMP-2A マウスと Gan マウスの交配により得られた各種のトランスジェニックマウス (LMP-2A/Gan, Gan, LMP-2A/C2mE, LMP-2A/Wnt, C2mE, LMP-2A, Wnt, WT) を 25 週で解剖、胃粘膜を肉眼的・組織学的に観察して腫瘍性病変を同定し、C2mE マウス (PGE2 を胃粘膜に発現) と LMP-2A/C2mE マウス、および Gan マウスと LMP-2A/Gan マウスで腫瘍発生率や腫瘍の大きさを比較したところ、C2mE マウスと比較して LMP-2A/C2mE マウスでは胃粘膜での腫瘍発生率が有意に高かった。また、Gan マウスと LMP-2A/Gan マウスではほぼ全例に腫瘍が発生したが、腫瘍の大きさは LMP-2A/Gan マウスのほうが、有意に大きかった。従って、LMP-2A には、腫瘍発生を促進し、腫瘍の増殖を促進する機能があることが示された。
2. 腫瘍の背景となる隆起病変部について、C2mE マウスと LMP-2A/C2mE マウス、および Gan マウスと LMP-2A/Gan マウスの同腹仔を用いて、CD45、CD45R、F4/80、TFF2 の免疫組織学的検討を行い、大きさや炎症細胞浸潤、SPEM (前癌病変とされる粘液化生) の程度を比較したところ、C2mE マウスより LMP-2A/C2mE マウスで、また、Gan マウスよりも LMP-2A/Gan マウスで隆起病変部が大きく、炎症細胞浸潤や SPEM の面積は C2mE マウスよりも LMP-2A/C2mE で高度であった。以上のように、LMP-2A の発現によって、腫瘍の背景となる隆起病変部自体にも変化が生じていることが示された。
3. LMP-2A/C2mE マウスの腫瘍部では、Wnt1 を胃粘膜に発現する Gan マウスと同様に、非リン酸化型 β -catenin の発現亢進が起きていることが、解剖時に採取した胃粘膜を用いた Western blotting により示された。以上より、LMP-2A の発現により Wnt/ β -catenin 経路が亢進する可能性が示された。
4. LMP-2A/C2mE マウスの腫瘍部では、周囲体部腺粘膜と比較して、リン酸化 Akt、MTA1、リン酸化 Stat3 の発現が亢進していることが、解剖時に採取した胃粘膜を用い

た Western blotting により示された。これらの細胞内シグナルの異常が LMP-2A の発現により引き起こされ、上記 3 の Wnt/ β -catenin 経路亢進に関与しているのではないかと考えられた。

5. LMP-2A/C2mE マウスの腫瘍部では、EGFR の発現亢進とリン酸化の亢進が起きている可能性が、解剖時に採取した胃粘膜を用いた抗体アレイおよび Western blotting により示された。このことから、上記 4 にて示されたシグナル異常が、LMP-2A から直接もたらされるだけでなく、EGFR を介して起きる可能性が示唆された。

以上、本論文は LMP-2A 発現トランスジェニックマウスの胃の観察および胃粘膜に発現する蛋白の解析から、炎症 (PGE2 発現) を背景に LMP-2A の発現が加わることにより、胃での腫瘍発生・腫瘍増殖が促進されること、この LMP-2A 発現が加わったマウス (LMP-2A/C2mE マウス) の胃腫瘍部では Wnt/ β -catenin 経路の亢進の他、Akt の活性化、MTA1 の発現亢進、Stat3 の活性化が認められ、腫瘍化に関与している可能性を示した。本研究は、LMP-2A の造腫瘍性を生体の胃において初めて示し、またその機序として上記各種の細胞内シグナル異常が関わっていることを示したものであり、今後 EB ウイルス関連胃癌の発癌機構に LMP-2A がどう関与するのかを解明していく上で重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。