

大上直秀

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 分子病理学研究室

がんは遺伝子発現異常の病気ともいわれており、非腫瘍部組織と発現の異なる遺伝子を同定することは、がんの病態解明に有用であるばかりでなく、診断・治療の上でも重要である。当研究室では胃癌を材料に、定量性・再現性に優れた網羅的遺伝子発現解析 SAGE 法により、世界最大規模の SAGE ライブラリーを完成し(GEO no. GSE545)、癌特異的遺伝子のひとつとして Reg IV を同定した。そこで、本研究では、各種がんにおける Reg IV の分子病理学的意義について解析した。まず、全身の様々な組織を材料に、独自に作成した Reg IV 抗体を用いて Reg IV の発現を免疫染色で検討した。非腫瘍組織では、胃の腸上皮化生、胃腸管神経内分泌細胞、ラ氏島 B 細胞に Reg IV の発現が認められた。腫瘍組織では、唾液腺腺様嚢胞癌 41%、胃癌 29%、大腸癌 29%、大腸カルチノイド 93%、膵癌 23%、前立腺癌 14%、膀胱尿路上皮癌 1%が陽性であった。一般に、腸型粘液形質および神経内分泌への分化と関連していた。肺癌、乳癌、腎細胞癌は陰性であった。特に Reg IV は印環細胞癌において高頻度に染色されることから、全身臓器の印環細胞癌を材料に Reg IV の免疫染色を行った。Reg IV は、胃、大腸原発の印環細胞癌では全例染色されたが、肺、乳腺原発の印環細胞癌では全例陰性であった。従って、Reg IV は原発不明印環細胞癌における原発巣の同定に有用と考えられた。一方、Reg IV は分泌分子であることから、ELISA 系を確立し、各種癌患者および健常人について血清 Reg IV 濃度を測定した。陽性率はそれぞれ、食道癌 30%、胃癌 36%、大腸癌 24%、膵癌 36%、前立腺癌 34%であり、特に、胃癌ではステージ I から、大腸癌では肝転移例に陽性例を認めた。このような各種がんにおける Reg IV 高発現の意義を明らかにするため機能解析を行った。胃癌細胞株を用いた Reg IV 強制発現系により、EGFR の活性化、5-FU によるアポトーシスの抑制、Bcl-2 や DPD 等の発現誘導を認めた。マウスモデルにおいて、Reg IV 導入株では腹膜播種が促進され、Reg IV-siRNA で抑制された。Reg IV は腸の形質を発現している細胞に発現している。そこで、Reg IV のプロモーター領域を検討したところ、腸の転写因子である CDX2 のコンセンサスシーケンスが見いだされた。CDX2 導入 HT-29 細胞では Reg IV の発現が誘導され、Reg IV 遺伝子の上流 5000bp を用いたルシフェラーゼアッセイでは、Reg IV の発現を認める胃癌細胞株においてルシフェラーゼ活性が検出されたが、発現のない細胞では活性は見いだされなかった。蛍光二重免疫染色による解析では、Reg IV 陽性細胞が CDX2 陽性であることを確認した。Reg IV の下流遺伝子の網羅的解析を行い、SOX9 をはじめいくつかの標的遺伝子を同定した。以上の結果から、Reg IV は主として消化器癌に発現しており、その発生・進展に関わるものと考えられた。また、種々の癌の血清診断マーカーとしても有用である。さらに、癌治療の新しい標的分子としても期待される。