

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	吉 岡 拓 人
論文題目	Bmi1 marks gastric stem cells located in the isthmus in mice (Bmi1 は胃腺峡部に存在する幹細胞をマークする)		
(論文内容の要旨)			
<p>【目的】胃の組織幹細胞は増殖帯である腺峡部に存在すると従来から考えられてきた。しかし、近年の細胞系譜解析により、Lgr5 および Troy が腺基部に存在する幹細胞をマークすることが示された。さらに、Cckbr が胃前庭部の、Mist1 および eRx1 が胃体部の腺峡部幹細胞をマークするとの報告がなされるなど、真の胃上皮幹細胞が腺峡部・腺基部のいずれに存在するのかは、十分な結論が出ていない。本論文では、小腸上皮幹細胞マーカーとされるポリコーム複合体構成因子 Bmi1 に着目し、胃のホメオスタシス維持、粘膜障害後の再生過程において、Bmi1 陽性胃上皮細胞が幹細胞性を発揮するか検討した。</p> <p>【方法】 <i>Bmi1-CreERT; Rosa26-LacZ or YFP</i> マウスを作成し、低用量タモキシフェンを投与した正常状態において、in vivo での細胞系譜解析を行った。また同マウスから胃上皮オルガノイドを作成し、ex vivo での細胞系譜解析を行った。次に、 <i>Bmi1-CreERT; Rosa26-iDTR</i> マウスを作成し、タモキシフェンとジフテリアトキシン投与による Bmi1 陽性細胞の選択的 ablation を行い、胃粘膜の障害・再生が起こるかを検証した。続いて、高用量タモキシフェン、放射線、酢酸による胃粘膜障害モデルにおいて、同様に細胞系譜解析を行った。</p> <p>【結果】 Bmi1 陽性胃上皮細胞は胃前庭部・体部の双方で腺峡部に主に存在し、分化した胃上皮細胞とは異なる population の細胞であり、高頻度に Ki67 陽性であった。また Bmi1 陽性細胞は様々な分化した子孫細胞を腺峡部から管腔側と漿膜側の両方向へ供給しており、体部においては6 か月以上の期間をかけて全腺管へ子孫細胞を供給していた。胃上皮オルガノイドにおいても、Bmi1 陽性細胞から子孫細胞が供給されていた。 Bmi1 陽性細胞の選択的 ablation を行った直後の組織においては腺峡部を中心に腺管構造の障害を認め、1 週間後には腺管構造は再生していた。次に高用量タモキシフェンを用いたところ、既報通り投与3 日後に胃体部において壁細胞障害、化生性変化を認めた。高用量タモキシフェンを用いて細胞系譜解析を行ったところ、Bmi1 陽性細胞から1 週間で、全腺管に子孫細胞が供給され、胃粘膜は正常構造に再生していた。さらに、胃粘膜の放射線障害モデルにおいて、放射線照射直後には Bmi1 陽性細胞は前庭部・体部ともに腺峡部に主に存在し、1 週間後には子孫細胞を供給していた。また、酢酸による胃潰瘍モデルにおいても同様に、潰瘍形成から2 週間後には潰瘍周囲の再生上皮が Bmi1 から細胞供給を受けて、粘膜再生に寄与していた。</p> <p>【考察】 Bmi1 は胃腺峡部に存在する細胞回転の速い上皮細胞をマークし、Bmi1 陽性細胞は、胃上皮のホメオスタシス維持、粘膜障害後の再生過程において、幹細胞性を発揮することが示された。Bmi1 陽性細胞は、過去に胃幹細胞マーカーとして報告された eRx1 陽性細胞と位置、Ki67 陽性率が類似していたが、Lgr5、Cckbr、Mist1、Troy 等の陽性細胞とは異なる population と考えられた。本論文は「胃幹細胞は腺峡部に存在する」という従来からの概念を立証する結果と思われた。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>胃の組織幹細胞は増殖帯である腺峡部に存在し、ホメオスタシス維持に中心的な役割を果たすと従来から考えられてきた。近年の細胞系譜解析により、胃腺基部と腺峡部に存在する幹細胞マーカーがそれぞれ複数報告されたが、胃上皮幹細胞が腺管のどこに存在するのかは、十分な結論が出ていない。本論文では、ポリコーム複合体構成因子 Bmi1 に着目し、Bmi1 陽性胃上皮細胞が幹細胞性を発揮し、ホメオスタシス維持・再生に寄与するかを検討した。</p> <p><i>Bmi1-CreERT; Rosa26-LacZ or YFP</i> マウスを用いて解析を行ったところ、Bmi1 陽性細胞は胃上皮の腺峡部に主に存在し、細胞回転が早い特徴があった。細胞系譜解析により、Bmi1 陽性細胞は胃上皮分化細胞を長期間供給していることが示された。胃上皮由来のオルガノイドにおいても、Bmi1 陽性細胞が子孫細胞を供給していた。また、<i>Bmi1-CreERT; Rosa26-iDTR</i> マウスを用いて Bmi1 陽性細胞の選択的アブレーションを行ったところ、胃腺峡部を中心に腺管構造の障害を認めた。以上の結果より、Bmi1 陽性細胞は胃上皮のホメオスタシス維持に寄与している幹細胞であることが示唆された。</p> <p>次に高用量タモキシフェン、放射線、酢酸による胃粘膜障害後に細胞系譜解析を行ったところ、Bmi1 陽性細胞が短期間で子孫細胞を供給しており、胃粘膜障害後の再生に寄与する幹細胞であることが示唆された。</p> <p>ヒト胃組織においても、Bmi1 は腺峡部に主に発現を認めており、今後ヒトの胃疾患の病態解明などにつながる基礎的知見が得られたと考えられた。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和元年5月16日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日：                      年            月            日   以降			