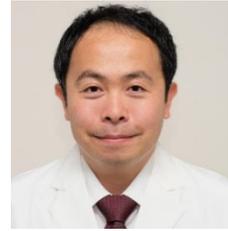


奨励賞受賞者の横顔紹介（日本語での研究内容の紹介）

受賞年度【領域】：2024 年度【基礎】

受賞者氏名（所属先）：竹内 千尋（東京大学医学部附属病院消化器内科）

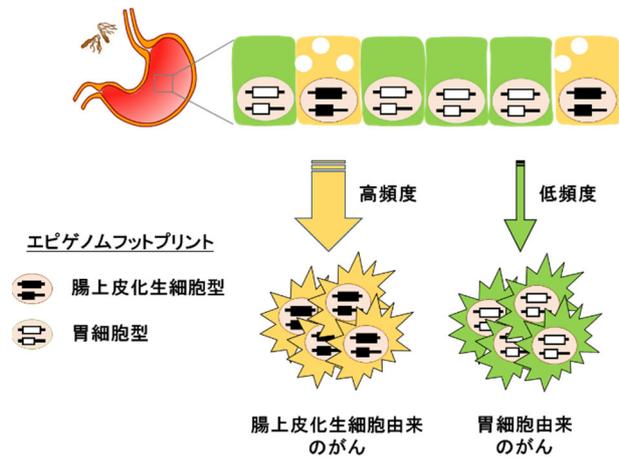
受賞課題：腸上皮化生の前がん性の証明：高頻度の胃がん細胞の発生と
エピゲノム不安定性



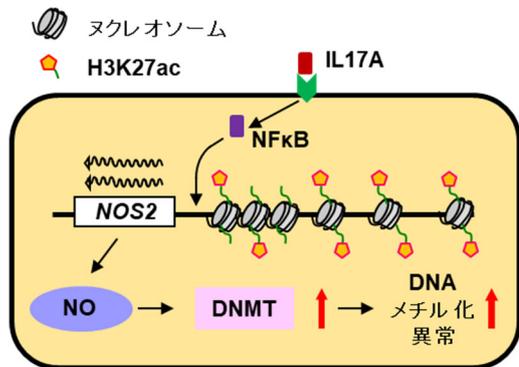
【研究内容紹介】

腸上皮化生はピロリ菌感染により胃粘膜が腸の上皮に似た構造へと変化する病態です。この腸上皮化生が前がん病変（発がん性が高い）か傍がん病変（単に慢性胃炎に随伴する所見であり発がん性は高くない）かは、長年議論されてきました。本研究では、腸上皮化生細胞に蓄積する DNA メチル化異常に注目し、その前がん性を細胞レベルで明らかにしました。

具体的には、胃粘膜から腺管を分離した後に、アルシアンブルー染色を用いて腸上皮化生腺管と胃腺管を正確に分け、腸上皮化生固有の DNA メチル化プロファイルを同定しました。すると、腸上皮化生腺管と胃（非化生）腺管の DNA メチル化プロファイルは全く異なることが分かりました。そこで、腸上皮化生特異的メチル化される CpG 部位、即ちエピゲノムフットプリントを用いて、腸上皮化生細胞と胃（非化生）細胞のどちらががん細胞に進展する頻度が高いかを解析しました。すると、背景粘膜に含まれる腸上皮化生細胞の割合から期待値計算される以上に、同細胞由来の胃がんが発生する頻度が高く（右図）、腸上皮化生細胞は胃細胞よりも前がん性が高いと考えられました。



次に、腸上皮化生細胞では内因性に *NOS2* 遺伝子が異常発現することに着目し、DOX 誘導性の細胞株を用いて実際に DNA メチル化異常を誘発するか検証しました。すると、*NOS2* の発現誘導により、DNA メチル基転移酵素 (DNMT) の活性が上昇し、長期間の発現誘導により DNA メチル化異常が高度に誘発されました。さらに、腸上皮化生細胞における *NOS2* 異常発現の仕組みとして、ヒストン修飾 (H3K27ac)・クロマチン構造が変化することで *NOS2* が異常発現できるようになること、更に炎症性サイトカイン IL-17A が *NOS2* 発現を亢進させることも明らかにした。つまり、腸上皮化生細胞には DNA メチル化異常を加速させるメカニズム、即ちエピゲノム不安定性が存在し（右図）、前がん性が高いと考えられました。



腸上皮化生細胞はがん細胞に進展する可能性が高く、また DNA メチル化異常が蓄積するメカニズム（エピゲノム不安定性）が存在するという 2 つの結果から、腸上皮化生は前がん病変であると本研究では結論付けました。