

SP3-2

不死化遺伝子導入による肺癌の癌化モデル樹立と細胞死

名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科学分野

佐藤 光夫

肺癌などの固形癌は正常上皮が前癌病変を経て浸潤能、転移能を獲得した癌へと進展する。この過程は多段階発癌と呼ばれ通常何十年もの年月を要する。肺癌の多段階発癌をインビトロで解析するため、筆者らは性別、年齢、喫煙歴などのバックグラウンドの異なる個人の正常気管支上皮細胞から複数の不死化正常気管支細胞株 (human bronchial epithelial cell, HBEC) を樹立した。不死化はテロメレーズの触媒サブユニット hTERT と CDK4 導入により行った。HBEC は上皮様の形態を呈し、空気 / 液体層境界面培養 organotypic culture にて繊毛上皮細胞、基底細胞、杯細胞 (粘液細胞) の3つの異なる細胞に分化し、正常気管支上皮類似の構造を形成した。網羅的遺伝子発現解析は HBEC がウイルス癌タンパクにより樹立した従来の正常気管支上皮細胞 (BEAS2-B) と比較しより初代培養気管支上皮細胞に近い事を示した。これらの結果は HBEC が正常気管支上皮細胞の性質を保持している事を示す。次に、我々は HBEC に肺癌において高頻度にみられる遺伝子異常を単独、または複数同時にレトロウイルスベクターを用いて導入した。*p53* ノックダウン、変異型 *KRAS*、変異型 *EGFR* の導入は HBEC に浸潤能の獲得、接触性増殖抑制の喪失、足場非依存性増殖能の獲得などの癌悪性形質を与えた。さらに *c-Myc* の導入、または、*KRAS* の発現量増加によって約 30% の頻度で SCID マウス皮下に腫瘍を形成した。血清添加培地で培養することにより上皮間葉系細胞転換 (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT) を起こし、腫瘍形成率は 100% となった。腫瘍の病理組織はヒト肺癌の多くを占める腺癌、扁平上皮癌両者を呈した。これらの結果は HBEC 細胞モデルがすぐれたヒト肺癌のインビトロモデルであることを示す。



佐藤 光夫 (さとう みつお)

1991 年	名古屋大学医学部卒業
1991 年～1996 年	名古屋エキサイ会病院、研修医、呼吸器内科医師、
1996 年～1998 年	名鉄病院 呼吸器内科医師
2000 年	医学博士取得 (名古屋大学)
2002 年	テキサス大学サウスウエスタンメディカルセンター John Minna ラボ留学
2007 年	同上 Assistant Professor
2007 年	名古屋大学附属病院化学療法部 特任講師
2008 年	国立長寿医療センター 呼吸器内科医長
2009 年	名古屋大学附属病院呼吸器内科 GCOE 特任助教
2011 年	同上 講師