

# 松本 博文 論文内容の要旨

## 主 論 文

### ABCC11/MRP8 Expression in the Gastrointestinal Tract and a Novel Role for Pepsinogen Secretion

ABCC11/MRP8 の消化管における発現とペプシノーゲン産生における新規的役割  
松本博文 土谷智史 吉浦孝一郎 林 徳真吉 日高重和 七島篤志 永安 武

Acta Histochemica et Cytochemica 47 卷 3 号 85-94 2014 年

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
主任指導教員：永安 武 教授)

## 緒 言

ATP-binding cassette (ABC) トランスポーターはトランスポーター蛋白の中でも最大のファミリーであり、生体における様々な機能が報告されており、その内の幾つかは抗癌剤耐性に関連性があるとされている。

この ABC トランスポーターの一種である Multidrug-resistance protein 8 (ABCC11/MRP8) は、消化器癌化学療法に用いられている 5-FU 系薬剤の代謝に関わっていることや、一塩基多型 (SNP) によって耳垢型 (湿型または乾型) が決定されるなど、乳腺やアポクリン腺等の外分泌組織における機能的役割にも関わっていることが報告されている。

ABCC11/MRP8 は人体の様々な正常組織で発現しているが、消化管や消化管癌での ABCC11/MRP8 の役割は殆ど分かっていない。我々は、本研究において消化管の正常組織及び各種消化器癌組織における ABCC11/MRP8 の発現状況と、その機能的な役割を調べた。

## 対象と方法

### ①免疫組織染色による消化器癌と正常組織での ABCC11/MRP8 の発現解析

対象：長崎大学病院で悪性腫瘍の診断で摘出手術を受けた患者の内、説明の上同意を得た 87 症例 (乳癌：14 例、肝臓癌：10 例、膵臓癌：5 例、肺癌：19 例、甲状腺癌：5 例、食道癌：5 例、胃癌：16 例、大腸癌：13 例) の手術摘出標本から採取した正常

## 組織と癌組織

また、市販の組織マイクロアレイ（正常組織：48例、癌組織：48例）も同様の手法で免疫組織染色を行い、発現状況を調査した。

方法：組織切片を抗 MRP8 抗体で免疫組織染色後、2名の検者がそれぞれ4段階にスコアリングし、その平均値を染色スコアとして統計的解析を行い比較した。

### ②胃粘膜内での ABCC11/MRP8 の発現分布

対象：長崎大学病院で胃癌の診断で摘出手術を受けた患者の内、説明の上同意を得た患者の手術摘出標本から採取した正常胃粘膜組織

方法：新鮮凍結標本から mRNA を抽出して ABCC11/MRP8 の定量的 PCR を行い、相対発現比を算出した後に、採取部位（胃上部・中部・下部・十二指腸）別に発現量を比較した。

### ③ペプシノーゲン産生細胞株による ABCC11 遺伝子の抑制試験

正常胃粘膜において、ABCC11/MRP8 がペプシノーゲン産生細胞である胃主細胞で強発現していた結果を受け、ABCC11/MRP8 とペプシノーゲン産生との関連性を調査した。

方法：ペプシノーゲン産生細胞株である NCI-N87 細胞株の ABCC11 遺伝子を ABCC11/MRP8 の siRNA でノックダウンした。その後、上清中のペプシノーゲンを ELISA 法で定量し統計的解析を行った。

## 結 果

- ・各種固形癌組織において消化管癌（食道癌・胃癌・大腸癌）での ABCC11/MRP8 の発現は他の固形癌（乳癌・肝臓癌・膵臓癌・肺癌・甲状腺癌）よりも有意に少なかった。
- ・正常胃粘膜の主細胞（ペプシノーゲン産生細胞）で ABCC11/MRP8 の強発現が見られた。
- ・定量 PCR の結果、胃粘膜内では主細胞が多く分布する胃下部において有意に ABCC11/MRP8 が発現していた。
- ・ペプシノーゲン産生細胞株である NCI-N87 は、ABCC11/MRP8 のノックダウンによって上清中へのペプシノーゲン分泌が減少した。

## 考 察

本研究において、消化管癌では他の固形癌に比べて有意に ABCC11/MRP8 の発現量が少なかったが、これは実臨床において消化管癌で 5-FU やその関連薬剤が効果的であることを支持する結果であった。また、正常胃粘膜主細胞における ABCC11/MRP8 の強発現を指摘したのは本論文が初出であった。特に、ペプシノーゲン産生細胞である胃粘膜主細胞で ABCC11/MRP8 が発現していることから、ABCC11/MRP8 とペプシノーゲン産生との関連性が示唆された。ペプシノーゲン産生細胞株においては、siRNA による ABCC11 抑制でペプシノーゲンの分泌量が減少していたものの、細胞内での産生そのものは減少しておらず、主に外分泌における ABCC11/MRP8 の機能的な役割が示唆された。正常組織中の主細胞や *in vivo* での機能的解析については、今後も更なる検討を要すると思われた。