

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-180	B-510	21-207	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Alcohol drinking inhibits NOTCH-PAX9 signaling in esophageal squamous epithelial cells. アルコール飲酒は食道扁平上皮細胞の NOTCH-PAX9 情報伝達を阻害する			
執筆者			
Shi M, Ren S, Chen H, Li J, Huang C, Li Y, Han Y, Li Y, Sun Z, Chen X, Xiong Z.			
掲載誌			
J Pathol. 2021; 253(4):384-395. doi: 10.1002/path.5602.			
キーワード			PMID:
アルコール、食道、食道扁平上皮細胞がん、NOTCH、PAX9			33314197
要旨			
<p>目的:アルコール飲酒は、胃食道逆流症や食道扁平上皮細胞がん(ESCC)などの食道疾患の主要な危険因子である。主にごん細胞でアルコールによる食道障害の機序が研究され、発がん物質の上皮細胞からの進入亢進、細胞増殖の促進、扁平上皮細胞分化抑制、DNA 修復阻害、免疫機能障害などが機序として挙げられている。先に我々は、エタノール(EtOH)曝露がヒト食道扁平上皮細胞(ESEC)のPAX9発現を <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> で阻害することを示した。PAX9 は DNA 結合ペアードメインを有する PAX ファミリーの転写因子で、ヒト ESCC では、飲酒者食道での PAX9 発現が減少しており、プロモーターの過剰メチル化が PAX9 遺伝子抑制に関与している。しかし、EtOH 曝露で PAX9 プロモーターの過剰メチル化は進行せず、EtOH による PAX9 発現低下には異なる機序の関与が示唆された。本研究は、アルコールによる ESEC の PAX9 抑制を介した情報伝達分子経路について検討を加えた。</p> <p>方法:正常ヒト食道扁平上皮細胞(食道切除術組織)、ヒト ESCC 細胞(KYSE510、KYSE410)を使用した。また、<i>Notch</i> 欠損マウス、ESEC 特異的 NICD1[NOTCH 細胞内ドメイン(NIC)D1]過剰発現マウスを作成して用いた。マウス <i>in vivo</i> での NOTCH 情報伝達に対する EtOH の効果は、マウスへ 20%EtOH を 4 週間投与して検討した。情報伝達経路活性はデュアルルシフェラーゼレポーターアッセイの Cignal Finder 45-Pathway Reporter Array で分析した。細胞 RBPJ[NICD1 結合転写因子]の発現抑制は RNA 干渉で行った。組織タンパク質は免疫組織染色で解析した。タンパク質はウエスタンブロット法で、mRNA は RT-PCR 法で測定した。</p> <p>結果:KYSE510 の EtOH(100 mM、24 時間)<i>in vitro</i> 曝露で NOTCH 情報伝達の阻害が生じた。KYSE510 と KYSE410 の RBPJ RNA 干渉で PAX9 発現が増加した。また、NICD1 過剰発現マウスで PAX9 発現が増加し、一方、<i>Notch1/Notch2</i>[NOTCH 受容体]欠損マウスでは NICD1 と PAX9 発現が減少し、NOTCH は PAX9 発現調節への関与が <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> で示された。RBPJ と NICD1 の ChIP アッセイの結果から、マウス食道で <i>Pax9</i> が NOTCH 情報伝達の直接の下流標的であることが確認された。KYSE510 あるいは KYSE410 の EtOH 処置で、NOTCH-PAX9 情報伝達が低下した。また、EtOH 投与マウスの扁平上皮で NOTCH 受容体と <i>HES1</i>[NOTCH 標的遺伝子]の発現は低下した。さらに、多量飲酒者の扁平上皮細胞で NICD1 の減少が認められ、飲酒者での PAX9 発現低下との関連が示された。</p> <p>結論:EtOH 曝露は <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> で NOTCH 情報伝達を阻害し、このことで ESEC の PAX9 発現が抑制される。本研究の結果は、新たな機序として、アルコールによる食道障害は NOTCH-PAX9 情報伝達の阻害を介していることを示唆している。NOTCH 活性化物質はアルコールによる食道障害の阻止や治療で有効と考えられる。</p>			