

【目的】 胃がんはわが国では肺がんに次いで患者数の多いがんであり、毎年 10 万人が胃がんと診断され、5 万人が胃がんで死亡している。これまでの研究から、日本でも胃がん患者の大半が長年のピロリ菌感染による慢性炎症が原因と考えられており、早期のピロリ菌の除去が胃がんの発症を抑制する有効な方法であることが示されている。

最近我々は、多能性幹細胞として知られる ES 細胞から胃組織を試験管内で丸ごと作製する培養技術を開発した。この胃組織は内側に胃腺構造を有し外側を平滑筋組織に覆われた蠕動運動をする直径 2 mm 程度の風船状組織であり、ペプシノゲンなどの消化酵素やムチン粘液を分泌し、ヒスタミンに応答して胃酸を分泌する機能的な胃組織である。そこで本申請研究では、ヒト iPS 細胞を材料にして我々の試験管内胃組織作製技術を発展させるとともに、胃がん治療薬候補探索に利用できる胃がんの試験管内モデルの構築を目的として研究を開始した。

【方法】 我々が構築したマウス胃組織分化培養方法を改良し、ヒト iPS 細胞でも安定して胃組織へと分化させることができる培養プロトコルへと各分化段階で培養条件を最適化する。また、ピロリ菌感染後の胃組織のモデルを構築するため、ピロリ菌の病原因子として報告されている CagA を発現誘導する幹細胞株を樹立し、胃組織へと分化誘導させた後、CagA を過剰発現させることで、ピロリ菌病原因子により胃組織に引き起こされる現象の詳細を解析する。

【結果】 ヒト iPS 細胞の胃組織分化培養方法の最適化に関しては、今までほとんど作製できなかった初期内胚葉組織を効率的かつ安定的に作製する培養条件を構築した。また、CagA ノックイン幹細胞株についても複数株樹立し、CagA の発現誘導についても確認した。現在、CagA ノックイン株からミニ胃組織を作製中であり、今後、CagA 発現誘導がどの程度ピロリ菌感染による現象を再現できるのか検証する予定である。

多能性幹細胞を用いた *in vitro* ミニ胃組織の作製とピロリ菌病原因子 CagA 発現の影響の解析

