

中文題目：源自胃上皮幹細胞之轉形細胞株及其特性之分析

英文題目：Characterization of transformed cell lines derived from gastric epithelial stem cells

作者：楊淵傑^{1,2} 李佳容³ 吳宜珍^{2,3} 王聖雯³ 吳登強³ 張建國¹

服務單位：高雄醫學大學附設醫院 檢驗醫學部¹ 胃腸內科³

高雄醫學大學 醫學研究所²

前言：胃上皮組織具有很高的細胞新陳代謝率，一般認為這類組織需相當數量之幹細胞來維持細胞數之恆定。從以往的組織學觀察中可知，不分化(undifferentiated)之人類胃前驅細胞(progenitor)又可稱為多潛能小顆粒細胞(pluripotent mini-granule cell)，其位於pit與gland compartments間之isthmus區域，主要功能可持續性的補充及再生胃上皮細胞。在過去的研究中，我們以胃內視鏡採集胃黏膜上皮組織，成功的進行胃幹細胞之分離與培養，及確認幹細胞之特性。而在我們分離胃幹細胞之過程中，胃幹細胞(KMU-GI2)出現自發轉形(Spontaneous transform)的現象，我們將其命名為GI2CS⁻，由於此株細胞源於胃幹細胞，於是對其進行特性之探討，將有助於胃癌形成機制之瞭解。

材料與方法：我們以GI2CS⁻為實驗材料，將此轉型細胞株進行特性之分析，包含以免疫染色分析細胞標誌、AIG之測試及細胞染色體核型的分析，另外為了更加確認染色體核型之變化，我們進行了Spectral karyotyping(SKY)及GeneChip® Mapping 500K Assay，最後我們以裸鼠實驗來評估此細胞之致癌性(tumorigenic ability)及對可能造成細胞轉形之相關基因，以RT-PCR來觀察其表現情形。

結果及討論：從實驗結果中，我們發現 1. 轉形後之GI2CS⁻細胞株大部分已呈現單一上皮細胞型態，且有contact insensitive的現象，細胞可堆疊生長。2. 其cpdl已超過 100，顯見應已呈不死化(immortal)。3. 其染色體型在轉形後CPDL 132 時，已有第十二對染色體出現變異（命名為CS12），但變異程度仍遠低於AGS胃癌細胞株。3. 在AIG的分析中GI2CS⁻細胞株已從轉型前之 1.7%增加至 22%。4. 培養後期之細胞株CS12 已可以於裸鼠生成癌瘤。5.從SKY的分析中發現其chromosome 12 的變異是來自於chromosome 7 之duplication，而GeneChip的分析也證實CS12 的chromosome 12 帶了一段 7p15.1~15.3 及 7p22.1~22.3 之片段。6. 經RT-PCR的分析，更發現HOXA9 基因(位於chromosome 7p15)於CS12 細胞株，明顯比於GI2CS⁻細胞株有過渡表現之情形。我們相信此人類胃細胞株及其轉型株的建立，不僅有助胃幹細胞特性之探討，更可於胃癌致癌機制分析及抗癌藥物研究上，提供一個極佳的實驗材料。從實驗結果中，我們觀察到了CS12 細胞株於裸鼠之致腫瘤特性，可能來自於chromosome 7 (7p15.1~15.3 及 7p22.1~22.3)duplicate至chromosome 12 而產生，而此種染色體變異形式於胃癌的相關研究中還未被報告。另外位於 7p15 之HOXA9 基因，曾被報告與骨髓白血病相關，值得注意的是其致癌機制可能與t(7;11)(p15;p15) translocation有關。而HOXA9 是否於胃癌或胃幹細胞致癌機制扮演重要角色則有待進一步分析。