



氏 名 (本 籍) 向 所 賢 一 (兵庫 県)

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 博 士 (論) 第 3 1 9 号

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

学 位 授 与 年 月 日 平 成 1 6 年 3 月 2 5 日

学 位 論 文 題 目 Gastric Carcinogenesis by Duodenal Reflux through Gut Regenerative Cell Lineage  
(Gut regenerative cell lineage (腸管再生細胞系) を介しておこる十二指腸液逆流による胃癌の発癌課程)

審 査 委 員 主 査 教 授 藤 山 佳 秀  
副 査 教 授 岡 部 英 俊  
副 査 教 授 堀 池 喜 八 郎

## 論文内容要旨

*整理番号	322	氏名	むかいし けんいち 向所 賢一
学位論文題目	Gastric Carcinogenesis by Duodenal Reflux through Gut Regenerative Cell Lineage. (Gut regenerative cell lineage (腸管再生細胞系) を介しておこる 十二指腸液逆流による胃癌の発癌過程)		

## 研究の目的

手術後の残胃に発生する残胃癌には、胃内に逆流した胆汁を含む過剰な十二指腸液が関与していると考えられてきた。近年、ラットを用いた実験で十二指腸液逆流により胃癌が発生する事が示されている。

残胃癌は、腺癌の形態をとり、偽幽門腺化生、腺窩上皮の過形成や嚢胞状の拡張腺管を認める gastritis cystica polyposa や profunda (GCP) と呼ばれる吻合部胃炎が癌発生の前段階で認められる。しかし、GCP がなぜ発生するかについては不明な点が多い。手術を施行していない胃に発生する胃癌では、腸上皮化生を伴う萎縮性胃炎が、癌関連病変として考えられてきた。吻合部粘膜にも通常型の胃炎が見られるが、残胃癌発生との関連については不明である。

残胃癌の発生機序を知るために、ラットを用いて十二指腸液逆流の手術を行い、残胃癌の発生と前癌性病変について調べてみた。

## 方法

体重約 250 g の雄性 Wistar ラットにすべての十二指腸液が腺胃内へ逆流するような手術を行い、発癌剤を用いずに飼育し、手術後、30 週、50 週及び 80 週に賭殺し、胃を摘出、10% の緩衝ホルマリンに固定後、パラフィン標本を作成した。厚さ 4  $\mu$ m の連続切片を作成し、Hematoxylin-Eosin 染色(HE)及び幽門腺型粘液である Concanavalin A(Con A)、腺窩上皮型粘液である Galactose oxidase-Schiff (GOS)、腸杯細胞型粘液である High-iron diamine-alcian blue (HID-AB) の粘液染色を用いて組織学的検討を行った。また、賭殺する 1 時間前に Bromodeoxyuridine (BrdU) を 100mg/kg にて腹腔内投与し、SAB 法を用いて免疫染色を施行し、細胞増殖についても検討した。

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、  
2 千字程度でタイプ等で印字すること。  
2. ※印の欄には記入しないこと。

## 結果

手術後 30 週では、吻合部胃炎を認め、胃腺や腸腺の深部に幽門腺様腺管が出現する。この幽門腺様腺管は ConA 陽性であり、増殖能はほとんど無い。さらに、手術後 50 週では、この腺管は嚢胞状に拡張しはじめ、GOS 陽性細胞を有するようになり増殖能も持つようになる。腺腫は全症例に認められた。手術後 50 週に 4/10 (40%)、80 週では、16/21 (76.2%)の動物に腺癌の発生を見た。腺癌の多くは、HID-AB 陽性の管状腺癌で、嚢胞状腺癌も認められた。

BrdU の免疫染色では、初期に発生する ConA 陽性細胞には、BrdU は標識されないのに対し、腺窩上皮型の GOS 陽性細胞は、BrdU に標識され増殖活性を獲得していた。

## 考察

今回の実験では、80 週において 76.2%の動物に腺癌が発生した。胃癌発生部位の最も初期の変化は、吻合部近傍の胃腺や腸腺の深部における幽門腺型の粘液腺の発生であった。これは、ヒトの GCP と共通の変化であると考えられた。この腺管は、最初 BrdU には標識されず増殖能がない。しかし、この粘液腺が拡張し、粘膜深部に増生すると腺窩上皮型の細胞が出現する。この段階になると BrdU に標識されるようになる。増生した粘液腺管は、Wright らが提唱した Ulcer Associated Cell Lineage (UACL) に似ていたが、この UACL との違いは、Wright らが記載しなかった腺窩上皮型粘液である GOS 陽性細胞の出現であった。残胃炎で見られる変化を特徴づける、幽門腺—腺窩上皮化生は、他の消化管粘膜でも傷害時に出現しており、消化管全体に共通の原理的な修復機構が存在すると考えられた。つまり、クローン病で見られる偽幽門腺化生、慢性胃炎に続発する偽幽門腺化生、慢性胆嚢炎での幽門腺化生、十二指腸潰瘍に見られる胃上皮化生、潰瘍性大腸炎で見られる胃上皮化生などと同等的変化であると考えられるのである。この一連を UACL に変わって、Gut Regenerative Cell Lineage (GRCL) と命名した。

残胃癌の発生する部位では、さらには、幽門腺—胃腺窩上皮化生に続いて腸杯細胞が混在するようになる。これが残胃癌の直接的な前癌病変と考えられた。これは、胃の不完全型腸上皮化生や Barrett 食道などとも同等の変化である。このような観点から、消化管には GRCL を介して発癌に至る経路が存在することが示唆された。GRCL がどのように癌化するかについてはよく分からないが、胃や腸への多方向への分化発現をしているような組織集団は遺伝子的に不安定であり、癌化のチャンスが増していると考えられるであろう。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	322	氏名	向所賢一
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>残胃癌の発生には、十二指腸液の逆流が関与し、吻合部胃炎 (gastritis cystica polyposa) を癌発生の前段階に認めるとされる。本研究は、十二指腸液逆流モデルをラットに作成し、残胃炎から残胃癌に至る過程を組織学的に幽門腺型・腺窩上皮型・腸杯細胞型粘液組成の変化、細胞増殖動態より検討したものである。</p> <p>その結果、本モデルは術後 80 週で 76.2% に腺癌の発生を認め、癌発生の初期変化は増殖能を持たない幽門腺型粘液腺の発生であり、次いで腺窩上皮型細胞が出現し、増殖能を持つようになること、発生した腺癌及び前癌状態では腸杯細胞様細胞を有することを明らかにした。すなわち、幽門腺—腺窩上皮化性、引き続き腸杯細胞化性が残胃炎の特徴的変化であり、粘膜損傷・慢性炎症における消化管粘膜の共通した再生過程としての Gut Regenerative Cell Lineage (GRCL) を提唱するとともに、GRCL を母地とした発癌の概念を導き出した。</p> <p>このように本研究は残胃癌の発生過程を明らかにするとともに、新たな消化管発癌の概念を提唱したものであり、博士 (医学) 授与に値する。</p>			
(平成 16 年 2 月 20 日)			