

28-30
32, 1987

腸上皮化生と胃癌

渡辺 敦光

広島大原医研癌部門 広島市南区霞1-2-3

Intestinal metaplasia and gastric cancer

Hiromitsu WATANABE

Reserach Institute for Nuclear Medicine and Biology,

Hiroshima University,

Kasumi 1-2-3, Minami-ku, Hiroshima, 734.

はじめに

胃癌の話や腸上皮化生の話題を以前に本誌(1-5)で述べましたが、今年の11月に私達はこれまでの仕事の集大成を発表する機会を得ました。今回は少し専門的すぎるかも知れませんが、又以前の報告と重複するかも知れませんが、再び胃癌と腸上皮化生との関係について私達の実験を中心に解説したいと思えます。

1. 腸上皮化生

化生という言葉を広辞苑(第3版)で調べて見ますと1)生まれ出ること、2)化身に同じ、3)生物の分化した細胞や組織が、質的に異なった別の分化を行う現象。変質形成。と述べてあります。ここで使用する化生という意味は3)の意味です。すなわち、化生とは十分に分化した組織細胞が異常な刺激の下で別の分化型の組織細胞に転換することを言います。しかし一旦分化成熟した細胞が直接的に他の細胞に変わるとは極めて稀なことなのです。むしろ異常な刺激を受けた成熟細胞が組織修復の過程で幼若な型となり本来の分化の方向とは別の組織型に変わることが殆んどで、化生は一つの適応現象と考えられています。そこで「腸上皮化生とは胃の粘膜が胃の環境下で腸の粘膜に変わる事」と定義します。時には腸上皮化生を単に化生と述べることもあります。

胃は幽門腺と胃底腺とに大きく分けることが出来ます。幽門腺には主に粘液を分泌する

細胞が存在します。一方胃底腺には上部には粘液を産生する細胞、中ほどには塩酸を分泌する壁細胞、下方にはペプシンを分泌する主細胞とがあります。ちなみに人の胃全体では一日に0.1Nの塩酸を1リッター以上も分泌します。これは大変強い酸なのでこの塩酸で鉄クギを溶かすに十分な量なのです。しかしながらこの塩酸の作用で外界から来た微生物を殺し、胃内での細菌の増殖を防止します。このことにより発癌物質を出来難くします。更に大切なことは消化酵素の一つであるペプシンの活性化をします。このように強力な酸や酵素が出ているのに胃がどうして自分自身を消化しないかという疑問が生じます。これは一説によりますと胃粘膜の粘液分泌細胞から分泌される粘液が胃を守っているからと考えられているようです。酸や粘液の調和で私達の胃は潰瘍が出来ないように仕組みになっていますが、その原因は良く判っていません。しかし心因性や外因性の原因で胃内の酸の分泌や粘液の産生等のバランスが壊れたりした場合とか、胃に十二指腸液が逆流したりした場合とか、急性の障害が胃に生じた場合とかで胃粘膜には障害が起こり潰瘍等が生じます。このような障害が長く続きますと慢性胃炎等が生じます。そのようになりますと胃粘膜が萎縮し、胃粘膜に小腸粘膜に良く似た腺上皮、すなわち腸上皮化生が発生します。このような変化は人の慢性萎縮性胃炎の主要な病像なので、慢性胃炎を別名化生性胃炎と呼んでい

ます。この化生上皮には正常の小腸にある細胞、すなわち、杯細胞、パネート細胞、刷子縁が完全に発現されている場合と、そうでない場合、すなわち一部の腸の構成細胞のみが出現する場合とがあります。人では前者を完全型、後者を不完全型と分類されています。通常、腸上皮化生は幽門腺領域から発生し、口側に向かって拡がって行きます。この病変は20才ないし30才代に始まり、加齢と共に増加し、日本人には発生頻度の高い病変なのです。又、腸上皮化生は胃癌患者の胃に大変多いことから、又、高分化腺癌の組織の中や胃癌の周囲に認められることから、人の場合腸上皮化生は胃癌の発生母地ないし、背景病変として重視されています。しかしその原因については不明です。

2. 腸上皮化生の進展

人での研究には色々制約がありますので、腸上皮化生発生原因を明らかにするために動物実験を行なうわけです。この場合ある特定の会社のある特定のネズミを使用します。これは後述しますが、ラットの系統でX線で誘発される化生は質並びに量的に異なるからです。私達は日本チャールスリバー社のCD系の雄ラットを用いて、胃部に10Gy（グレイ、1 Gy=100ラド）のX線を3日間隔で2回、合計20Gyを照射します。胃部のみに照射しますので照射する間ネズミが動くと困りますので麻酔薬で眠らせ、セロテープで仰向位に固定します。次に、胃の部分のみに1.8 cmの穴の開いた厚さ0.6 cmの鉛の板を乗せます。鉛は放射線を透しませんので穴の開いた部分のみが照射野となり、その部分のみが照射できるというわけです。昨年も述べましたが⁶⁾、大量の放射線を一度に浴びますと、動物は消化管や骨髄の障害で死んでしまいますので、このように増血臓器や目的とする臓器以外を保護しながらある特定の部分のみに照射を可能にします。

照射後動物を経時的に屠殺しますと、3日目には胃粘膜に浅い潰瘍（糜爛）が生じます。しかし胃底腺領域では粘膜の萎縮が一部に観察されますが、潰瘍や糜爛は認められませんでした。幽門腺に生じた糜爛は照射終了後1週間ではほとんど治癒していますが、一部残存しています。治癒した粘膜に腸の成分の一つである杯細胞が細胞分裂の認められるいわゆる増殖域に出現します。しかし、この腺窩は胃の粘液を持ち、杯細胞の粘液は大腸か小腸の未分化な杯細胞の性質を持っていました。即ち、このことは一部は腸の性質を持ち一部は胃の性格を持っているモザイクの腺窩と言うことになります。これをA型化生と呼ぶことにします。

腸上皮化生の分類としては、前述しました完全型と不完全型という呼名は小腸を基礎として考えられた分類です。しかし、皆さんも良く御承知と思いますが、腸は小腸だけではなく大腸もありますし、それぞれを細かく分類すれば、例えば、小腸では十二指腸、回腸、並びに空腸とに分けられ、大腸は盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S字状結腸、直腸とに分けることができます。ですから腸上皮化生粘膜を小腸粘膜のみと考えることには少し無理があるように思われます。又、小腸型並びに大腸型と分類する考えかたもありますが、これはそれぞれの杯細胞の粘液の性質から分類する方法です。しかし、発生過程で小腸や大腸の杯細胞の粘液は成体とは逆の染色性を持っています。例えば小腸では発生初期に認められる杯細胞は硫酸基を持った粘液ですが、それが成体になりますとシアル基を持つ粘液に変わります。一方大腸では部位によって異なりますが直腸の杯細胞の場合、発生の初期にはシアル基を持った粘液なのです。しかし成体になりますと硫酸基を持つ粘液を分泌します。このように発生の初期過程から成体、並びに夫々の部位を考えながら腸上皮化生の分類を行ないますと、例えば、大腸型

で発生段階のどのステージで、云々と細かく分類することとなります。ここでは話を簡単にするためにA型、B型、C型と大きく分類することにします。

話は大分横道に逸れましたが、次に出現するのがH I D・A B染色でH I D陽性の杯細胞を持ち、パネート細胞の無い腸型腺窩すなわち、B型の化生が認められます。ここで少し粘液の性質について述べておきます。粘液は大きく中性粘液と酸性粘液に分かれます。酸性粘液はシアル基を持つものと硫酸基を持つものとに分類されます。組織学的には特殊な染色を行いません。例えばパス・アルシアンブルー染色という方法は胃の粘液、すなわち中性粘液をピンクに、腸の杯細胞の粘液は酸性粘液で空色、青、ぐんじょう色にと、多彩に染めることができます。H I D・A Bという染色法は高铁ジアミン・アルシアンブルー染色といってシアル基や硫酸基を持つ粘液を染める方法です。大腸の杯細胞は主にH I D陽性で焦げ茶色に染まり（硫酸基を持つ粘液が主に染まります）、小腸の杯細胞はアルシアンブルー（A B、この染色でシアル基を持った粘液が染まります）で空色に染まります。このように私達は目的に応じて種々な染色を組織接片に施しますと、多くの情報をその染色から得ることが出来ます。

又、脱線しましたが、このように種々の染色を行ない丁寧に組織を調べてみますと、面白い像が得られました。すなわち、増殖域から一方は胃の腺窩、他方は腸上皮化生の腺窩で二つの腺窩はお互いにつながっていて、あたかも腸上皮化生腺窩が胃腺窩から分岐しているような像をとらえました。普通私達は1個の標本から連続接片を作ります。始めの切片をヘマトキシリン・エオシン（H E染色）染色（これは病理学では基本的な染色です）を行ない、次の切片をパス・アルシアンブルー、H I D・A B染色等々の染色を行います。H E染色の標本を観察したとき分岐した像が見

出され、次にパス・アルシアンブルー染色を見たとき、一方が胃腺窩で他方が腸上皮化生腺窩だったので感激しました。すなわち腸上皮化生の初期は胃の増殖域から分化し、分岐しながら独立の腺窩が出来ているのではないかと考えることが出来ます。

このような像が見られた後、杯細胞がH I D-A B染色に両者が染まったものが見られ、次にA B陽性の杯細胞が出現します。この頃になりますとパネート細胞も出現し、所謂、C型の化生が現れます。更に、小腸の絨毛に見られる刷子縁も見られるようになりました。もちろん、ここには小腸と同様にアルカリフォスファターゼ（A L P）の活性が認められます。すなわちB型は成体における大腸腺窩や発生過程の初期に見られる小腸の性質を持っています（不完全型、大腸型）。又、C型は小腸の粘膜とよく類似しています（完全型、小腸型）。

始めは腸上皮化生腺窩が一箇所にも1箇所あるものが胃に散在的に見られ、時間経過に伴ない、一箇所に数個の腺窩が集塊を作って観察されます。この時期の胃を連続切片を作り、コンピュータを用いた画像解析装置で三次元の像を組立てますと、腸上皮化生は集塊を作りながら分岐している像が認められましたので、腸上皮化生が出来る時もそうでしたが、出来上がった腸上皮化生の腺窩も分岐しながら大きな集塊を作ってゆき、お互いに癒合しながらその面積を増して行くと考えています。

人と同様に始めは幽門腺領域にのみ認められますが、時間経過に伴ない胃底腺にも出現します。胃底腺の場合には、胃底腺が一度幽門腺に変わり（これを擬幽門腺化生と呼びます）腸上皮化生になる場合と胃底腺から直接化生腺窩に変わる場合があります。特に後者の場合C型が多く観察されます。最近人の腸上皮化生は胃底腺領域ではA L P活性を持つC型化生が多く出現するという報告もありますので、人の化生と同じ現象を観察しているものと考えています。

この進展はX線の線量が少ないと、A型やB型でとどまります、もう少し線量を増すとC型が出現します。しかし20Gyを一回照射しますと、糜爛が長く続き、腸上皮化生も生じますが少数の胃癌も生じます。更に線量が増すと、胃癌が増え、腸上皮化生が減少します。すなわち、糜爛や胃癌の存在する場所には腸上皮化生は認められないのです。このことは化生を起こすためには胃粘膜が必要であることを示しています。そこで腸上皮化生のみを起こす線量を10GyのX線を3日間隔で合計20Gyを胃部に照射するという方法を取ります。

腸上皮化生誘発にはマウスとラットでは同じ線量でもラットのほうが出来やすいこと、又モルモットでもX線で腸上皮化生の誘発が可能ですが、動物の大きさの点でラットを主に使用しました。すなわち動物が大きすぎて一度にあまり多数の動物を飼育することが出来ないためです。ラットの系統により腸上皮化生の出来かたに差があります。例えば、C型や胃底腺部に腸上皮化生の出来やすいSHRという系統や、B型でHID陽性の杯細胞を持ちALP活性がなく幽門腺領域にのみ腸上皮化生の出来るウイスターという系統やC型でALP活性はやや高く、胃底腺領域には腸上皮化生の出現は少ないCDという系統等があります。このことは民族間での腸上皮化生の出現に差があることを反映しているのではないかと思います。又、人と同様に腸上皮化生は雄のほうが雌よりも多く出現します。睾丸摘出をしますと腸上皮化生の発現は手術をしていない雄より減少し、卵巣摘出を行ないますと、手術をしていない雌よりも腸上皮化生は増加します。すなわち腸上皮化生の誘発には性ホルモンが関係しているようです。人の場合、閉経後の女性は女性としての機能が失われますと、腸上皮化生が増加します。逆に高齢者の男性では男性の機能が低下し女性ホルモンが優位となり、そのような人では化

生は少ないという疫学的な結果と良く一致すると思われます。

腸上皮化生の出来た胃ではペプシンの活性が減少します。又、DNA合成が腸と良く似て、大変多くなります。最近面白い現象を観察しました。癌遺伝子という言葉に耳にされているかと思いますが、ここで癌遺伝子について簡単に説明しておきます。この言葉は癌が遺伝するというものではありません。分子生物学の進歩により癌細胞から正常な遺伝子が少し変化した遺伝子が見出されています。この遺伝子は試験管の中で生育している培養細胞を癌細胞に変えたり、実験動物にも癌化を起こさせることが出来ます。言葉の起りは癌を起こす遺伝子のことを「癌遺伝子」と呼んでいて現在まで約30種ぐらいの癌遺伝子が見つかっています⁷⁾。毎月外国や日本の癌関係の雑誌に目を通しますと多くの論文が出ています。新しい癌遺伝子を発見したとか、癌遺伝子の新しい機能が見つかったとか等々が記載されています。始めに癌細胞で見つかったのですが、最近では正常な細胞にも含まれていて、細胞の色々な物質の合成や分解の調節を行っていることも判ってきました。そこで癌遺伝子という名前の代りに調節遺伝子という名にしたらという考えかたもあるようです。

そこで私達も腸上皮化生になると癌遺伝子の一つerb B2 (アープB2)が発現するという報告がありましたので、この遺伝子の発現を調べるためにメッセンジャーRNAの合成のレベルを生化学的に調べてみました。しかしこの遺伝子は正常な胃、正常な十二指腸、並びに腸上皮化生を持つ胃での発現の差は見られませんでした。そこでras (ラス) 遺伝子の発現を同じ手法で調べて見ますと、正常な十二指腸と腸上皮化生を持つ胃は同じ発現でしたが、正常な胃ではこれらの約3倍の発現量がありました。更に、組織学的手法を用いてras遺伝子産物の蛋白を検出して

みますと、生化学で調べたと同様に十二指腸や腸上皮化生腺窩にはこの蛋白は認められず、胃の腺窩にはras蛋白が検出されました。なぜ正常な胃にras遺伝子が正常な十二指腸の約3倍発現しているかは今のところ判っていませんので今後の研究課題ですが、ras遺伝子蛋白は蛋白リン酸化酵素活性を持っていますし、神経の分化にも関係していると考えられていますので、近い将来この遺伝子の胃での機能も判明すると思われます。

3. 腸上皮化生の発生原因

次にこの発生原因につき考えてみます。無処理の雄老齢ラットの胃には腸上皮化生が認められています。この際胃底腺の壁細胞の萎縮が生じます。胃の抽質物をネズミにアジュバントと共に感作しますと、壁細胞が壊され腸上皮化生が認められます。又、十二指腸液が胃へ逆流するような方法、例えば、胃腸吻合術、幽門形成術を行ないますと胃内のpH値はこの際中性に近くなります。この場合でも腸上皮化生が胃に認められます。迷走神経を切断し、神経のレベルで酸を止めたりしても化生は生じます。最近水酸化ナトリウムで胃内のpH値を上昇させたり、酢酸投与で壁細胞を破壊することでも化生が生じるという報告もあります。更に、生後5日目のACI系ラットに胃癌を起こす強力な発癌物質N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン(MNNG)一回口から強制的に投与します。この際胃癌も出来ますが、胃底腺の大部分が扁平上皮に置き変わります。すなわち酸の分泌が減少します。このときALP活性を持った化生やC型を持った化生が胃に認められます。そこで私達は腸上皮化生は胃底腺の萎縮に伴う胃内の酸の分泌の低下、もしくは胃底腺の機能低下にともなう胃内pH値の上昇により生じるのではないかと考えています。

この仮説を証明するために次の実験を行ないました。先に述べた胃の抽質物で免疫し、

X線照射を行ないます。以前X線は胃潰瘍の治療に用いられ、強力な酸分泌を止める方法として利用されてきました。胃抽質物感作にしるX線にしる胃内の酸の分泌を止めますが、両者を組合せてより強く酸の分泌を止めてやりますと広範囲により強く、より早く腸上皮化生が生じ、又、C型化生も生じます。このことはより強く酸の分泌を止めることで腸上皮化生がより多く出来ることを示唆しています。

次にX線を照射し6カ月放置しますとこの時期には腸上皮化生は完成しC型も多く認められます。そこで酸の分泌を止め胃潰瘍の治療薬の一つであるラニチチンを与えますと腸上皮化生は増加します。一方酸の分泌を高めるシステアミンや、ヒスタミン、又は唾液腺摘出を行ないますと、ALP活性を持つ化生腺窩は減少します。又、胃内の酸度とALP活性を持つ化生との間には正の相関があります。すなわち胃酸の分泌が多いと化生が少なく、一方酸の分泌が減少し胃内のpH値が中性に近くなると腸上皮化生の数は増大します。このことから腸上皮化生は酸の低下で出現し、酸の分泌の増加で再び胃粘膜に再分化することが判明します。

又、発生過程の胃を調べて見ますと、壁細胞の分化していない時期では胃に杯細胞や二糖類分解酵素すなわち腸の構成細胞が認められます。胃に壁細胞の数が増し、胃内のpH値が酸性側になりますと、このような腸の構成細胞は消失します。人の場合に胃酸の分泌が高いと、十二指腸や食道に胃の細胞が認められます。極端な考え方では発生の初期では消化管は全て小腸であり、分化の進展に伴ない胃や腸に分化する。胃が胃である条件は酸を分泌することにより胃内の酸度が低下すると発生過程の初期に戻り腸に分化するが、再び酸の分泌が増加すると胃に分化する。すなわち腸上皮化生は胃内の酸の影響で胃に分化したり腸に分化したりする可逆的な現象であ

ることが明らかとなりました。

4. 腸上皮化生と胃癌

次に腸上皮化生と胃癌との関係について述べます。教室の中川ら⁸⁾は、大腸粘膜を胃体部に移植しました。この移植された大腸粘膜は胃の環境の中でDNA合成を行ないながら大腸の形質を保持し続けます。そこで大腸を胃に移植した動物にMNNGを投与しました。MNNGで誘発される胃癌は幽門腺のほぼ中央部にいつも出来ませんが移植部位には胃腫瘍は認められません。しかし大腸に腫瘍を作るジメチルヒドラジン(DMH)を皮下に注射します。この発癌物質は肝臓で代謝され、血液中を移動し、大腸の粘膜に作用して大腸に腫瘍を作る物質です。この発癌物質投与で小腸や大腸に腫瘍が出来ます。更に胃に移植した大腸粘膜にも癌が出来ます。このDMHは肝臓から代謝され胆汁からも出て大腸腫瘍の促進する作用があることも多くの研究者により報告されています。一方人工肛門を作り、一番大腸腫瘍の出来る場所に糞が通過しないようにします。すると糞が通過しない場所でも大腸腫瘍が認められたという報告があります。すなわち肝臓で代謝された発癌物質は血中で全身に周り、大腸部位に行き、その粘膜を癌化することを示しています。私達の結果も同様で大腸粘膜がどこにあると、DMHと親和性を示し癌化したことを示しています。すなわち胃に大腸粘膜が存在することにより胃癌を誘発する発癌物質でなく、大腸癌を誘発する発癌物質で胃癌が生じる可能性を示しています。

そこでウイスター系の雄ラットの胃部にX線を照射します。この際出来る化生はHID陽性の杯細胞を持ちALP活性の少ない大腸に似た化生腺窩が出来ます。このように処理した動物にDMHを投与しましたが胃には腫瘍は認められません。このことはDMHが反応するだけの腸上皮化生腺窩がなかったの

はと思われる。次にMNNG処理を行ないません。するとMNNGのみ群とX線とMNNG処理群とを比較してみますと、両方で処理した群のほうが発癌率は高く、胃腫瘍の中や周囲には杯細胞を認めます。しかし腸上皮化生から胃癌への移行像は認められません。このモデルは人の胃癌と腸上皮化生との関係に良く似ているように思われます。人の場合にはウイスターラットで生じるような変化が胃癌発生過程で生じているのかも知れません。

しかし、CDラットを使用しますと、C型でALP活性のある小腸によく似た腸上皮化生が生じます。この状態でMNNGを少ない量与えますと胃癌は生じず、ALP活性を持つ化生腺窩が多く生じました。次に腸上皮化生の範囲を広くし、MNNGの量を多くします。さらにX線と発癌物質の組合せを一方を先にとか同時にとか、他方を先にとかしました。でもいずれの場合にも胃癌の多い群には化生が少なく、化生の多い群では胃癌が少なく胃癌と腸上皮化生との間には逆相関を認めます。

立松ら⁹⁾ MNNG誘発胃癌で胃癌の成分は胃の成分で腸の成分でないことを報告しています。時間経過に伴ない腸の成分が胃癌内に増すことを報告しています。又、最近万代ら¹⁰⁾人の早期胃癌の中に含まれる杯細胞の面積を定量的に測定しました。すると胃癌組織の中には腸上皮化生の成分が少なく、胃癌と腸上皮化生との間には無関係であることを見出しました。以上のことをまとめてみますと腸上皮化生と胃癌との関係は小腸によく似た腸上皮化生の場合には胃癌が出来難く、大腸や発生の早期の型に似た腸上皮化生の場合には胃癌が出来易いのかも知れません。人の場合胃癌の周囲の腸上皮化生の杯細胞にはHID陽性の粘液があるという報告や、人の小腸では癌の発生が少なく、一方大腸には癌の発生が多いという報告又、小腸は仮に癌化しても細胞回転が早いため、癌化した細胞が正常な流れで剥落ち粘膜内に癌化した細胞は残

らず、癌化が起こらないという考えかたもあり、これらを併せて考えていきますと以外と小腸に似た化生は人の胃を胃癌から守っているのではないかということにもなるかも知れません。

おわりに

腸上皮化生も色々な型があり、かなり自由に作ることも可能となりました。もう少し広範囲に作製が可能なら、胃癌と腸上皮化生との関係が更に明らかになるのではと思います。やっとその解決の糸口ができたので次の機会にはもうすこしお話出来ると考えています。

謝 辞

御指導並びに御校閲を賜った広島大学原医研伊藤明弘教授に、又、協同研究者の皆様、

照射をお願いした本研究所障害部門の皆様にご感謝いたします。

文 献

- 1) 渡辺敦光、筑豊博物、19, 1, 1974.
- 2) —————、22, 9, 1977.
- 3) —————、23, 1, 1978.
- 4) —————、24, 1, 1979.
- 5) —————、27, 2, 1982.
- 6) —————、31, 7, 1986.
- 7) 高野利也、ガン遺伝子を追う、岩波新書、1986.
- 8) 中川義基他、広島大原医研年報、28, 229, 1987.
- 9) Tatematsu, M. et al. Cancer Res. 43, 1335, 1983.
- 10) 万代光一、投稿中