

腸 上 皮 化 生

Intestinal metaplasia

広島大学原爆放射能医学研究所 放射線誘発癌研究部門
Department of Cancer Research, Research Institute for
Nuclear Medicine and Biology, Hiroshima University,
Hiroshima, 734, JAPAN.

渡 辺 敦 光

Hiromitsu WATANABE, Ph.D.

筑 豊 博 物 第 22 号 (昭和52年12月) 別 刷

Reprinted from NATURHISTORICA CHIKUHOANA No.22

December 1977

腸 上 皮 化 生

Intestinal metaplasia

広島大学原爆放射能医学研究所 放射線誘発癌研究部門
Department of Cancer Research, Research Institute for
Nuclear Medicine and Biology, Hiroshima University,
Hiroshima, 734, JAPAN.

渡 辺 敦 光
Hiromitsu WATANABE, Ph. D.

はじめに

前回は萎縮性胃炎について述べました。腸上皮化生は年齢の増加と共に発生する様ですが、未だその発生機序については知られておりません。今回は腸上皮化生を実験的にかなり自由に作る事が可能となって来ましたので私達の研究結果を中心にして述べ、次に腸上皮化生と胃癌との関係について少し述べたいと思います。

実験動物の場合

500 ラドのX線をラットの胃部に連日、合計 3,000 ラド照射します。胃部に照射するというのは一見大変困難な様ですが、X線は鉛板を透過する事が出来ませんので、胃部のところのみに小さな穴をあけて、あと動物の体を鉛板で覆ってやれば良いわけです。この様な方法で胃部にのみX線を照射する事が可能になるわけです。この様にして胃部にのみX線を照射して1週間目から小腸の粘膜上に存在する蔗糖分解酵素（砂糖をブドウ糖と果糖に分解する酵素）や麦芽糖分解酵素等の二糖類分解酵素が出現します。胃底腺の一構成細胞である壁細胞が消失し、又、粘液が胃から腸の性質に変わります。そして腸の組織にのみ見られる杯細胞が出現する様になります。2ヶ月も経きますとパネート細胞は持ちませんが、

杯細胞を持つ腸の腺管とよく似た構造が出現します。71週たちますと小腸腺管の下方に見られ、その内にリソゾーム（細菌を殺すいろんな酵素を持つ顆粒です）を持つと考えられるパネート細胞が出現します。この様に胃の粘膜が腸の粘膜に変わる事を腸上皮化生と言います。この様な腸上皮化生を持つ腺管は時間経過に伴って全体としての数の増加がありますし、1ヶ所あたりに存在する腺管の数も増加して行きます。又、1回に1,000 ラドの照射を2日毎、合計 3,000 ラドの照射を行いますと、2ヶ月目に多数の腸型腺管が出現し、4ヶ月たちますと胃に腺癌が認められます。9ヶ月目に胃癌の出来ていない動物の胃粘膜にはパネート細胞を持つ腸型腺管が出現し、1ヶ所にたくさん存在します。つまりX線を大量に照射した場合に、腸上皮化生の進行はよりすみやかに進み、より多くの場所に腸上皮化生が出来る様です。

では少ない線量の場合にはどうなるのでしょうか？そこで1回線量を100 ラドとし、1週間毎、合計4回全身に照射します。1年半たった動物を殺して調べますと、二糖類分解酵素は大部分の胃粘膜に杯細胞を持つ腸上皮化生は65%に、腸型腺管は36%に出現します。この事は小線量でも低頻度で完全な型ではありませんが腸上皮化生が生じるという事です。

この事は頻回胃の透視を行いますと腸上皮化生が生じるのではないかという危険性の存在を示唆します。集団検診で胃の透視を行いますと皮膚に最大10ラドのX線に被曝される事になります。毎年10ラドずつ被曝して行きますと10年で100ラド、20年で200ラドのX線に被曝されます。初期発見、初期治療という事で胃検診が行われていますが本当に安全かどうか不明です。

最近、マンモグラフィという乳癌の診断にX線が使用されています。1cmの癌が見出されると言って使用されて来ました。しかし、3cm以上の癌のみのがされる場合も知られて来ています。又、アメリカの女性は顔の皮膚の艶を増すためにホルモン剤を使用していますが、それらとX線照射と併用した場合に、乳癌の発生率が上昇するそうです。1ラドのX線に被曝すると1%の乳癌の発生率の上昇があるそうです。以上の様な事からアメリカでは、わずか1ラドのX線被曝の危険性が提唱されて来ていますが、日本では原爆被曝の地でありながら、本当のX線の危険性については未だ考えられていない様です。

作業仮説並びに傍証

話は横道に逸れましたが、少線量でも、中線量でも大線量でも腸上皮化生は生じます。その際、壁細胞の萎縮が生じ、pHが上昇します。そこで壁細胞の萎縮を伴う胃内のpHの上昇が腸上皮化生を起す要因の一つであろうという作業仮説をたてる事が出来ます。人体例では年令と共に酸の分泌が減少し、腸上皮化生も増加している様です。腸上皮化生が生じた人の胃粘膜を検べてみますと、胃体部の萎縮が見られるのが普通です。2.7-FAAという薬物があります。この薬物を投与し

ますと、胃癌が出来ますが、時折り腸上皮化生が生じます。この場合、FAAを投与して4週間たちますと幽門腺よりも胃体部の方に萎縮が生じます。25週間後ですと酸の分泌が19%減少し、全酸分泌量として22%が減少します。28週間たちますと胃液の分泌量は54%を下り、全酸分泌量は69%、又、酸の分泌量は35%と減少します。同時に蛋白分解酵素のペプシンも34~47%と減少します。腸上皮化生が生じた場合には活性が減少するという報告がありますが、この結果はそれとよく一致する様です。

発癌物質であるメチルコラントレンを油と一緒に胃の筋層に注射してやりますと胃癌が出来、時折り胃の粘膜が筋層内に入りこみます(diverticula)。その中に腸上皮化生が生じます。このdiverticulaの中は胃の酸の影響は受けなく、体液のpHと同じであると思います。この場合もpHが上昇したから腸上皮化生が生じたのではないかと考えられます。

副交感神経の働きを阻止し、胃酸を止める薬品として臭化プロバンセリン(胃潰瘍の治療薬として使用されています)があります。メチルコラントレンとこの薬物を一緒に投与しますと、メチルコラントレン単独よりも腸上皮化生がより多く出来る事が知られています。この場合にも酸の分泌が止ったので、より多くの腸上皮化生が生じたと考えられます。

モルモット胃部に1,000ラドのX線を1回のみ照射しますと、この際蔗糖分解酵素が現われ、腸型腺管が出現します。壁細胞の萎縮と胃酸の分泌の低下がある事が知られています。そもそもX線は以前は酸の分泌をよく止めますので胃潰瘍の治療に用いられていま

たが、確かに酸の分泌はよく止め、一時的に潰瘍が治癒するのですが、しばらくすると再び放射線による潰瘍が出現し、今度はその潰瘍の治癒が困難ですのでX線は胃酸の分泌を止める事ではもう使用されておりません。

以上の結果は私達の作業仮説を示持する様に思われます。

発生学的見地から

発生学的な立場から環境がわずかに変化すると、細胞分化に大きな影響を与える事が知られています。例えばヒドラですが通例、出芽によって子孫を増しているのですが、時に有性生殖をする事があります。この様な事は実験室でヒドラを飼っている時、ヒドラの容器の中で増殖しすぎて密集した時、あるいは十分に世話をするのを忘れていて、飼っている水が古くなりすぎた様な時に見られます。この性の分化を決める要因は良く調べて見ますと水の中の炭酸ガスの濃度が上昇したための結果だという事がわかりました。又、鶏胚の足の皮膚を普通の培地で培養しますと、角質化して来るのですが、ビタミンAをたくさん入れますと、今度は粘液を出す細胞に分化して行きます。更に発生学で良く使いますイモリの卵の予定表皮を切り出してそのまま培養しますと、不整型の表皮になりますが、シリコの中で培養しますと筋肉や脊索等の中胚葉質のものに変わります。又、pHを少し下げたり上げたりして再び正常なpHで培養しますと今度は神経に分化します。

この様に発生学的には環境中の物質をわずかに変える事によって細胞分化に大きな変化が生じますので、私達の作業仮説もこの様な範疇に入るのではないかと考えています。

作業仮説の証明のために

しかしこの様な事では完全な証明にはなりませんので、仮説を証明するためには酸の分泌を止めるとどうなるかという実験を行えば良いわけです。

その一つに、先程述べました臭化プロパンセリンを飼料の中に入れてマウスにたべさせますと、投与開始後一週間目からアルカリフォスファターゼ活性が出現し、2ヶ月目から蔗糖分解酵素活性が出現します。この事は酸の分泌を止めてやりますと生化学的には腸上皮化生が生じた事になります。

迷走神経が酸の分泌を促進しますので次にこの神経を切ってやります。この際幽門輪に行く神経も一緒に切る事になりますので、幽門輪は閉じて食物が通らなくなりますので幽門輪の筋肉を切って、食物が自由に通る様にするのが普通です（幽門形成術）。通例は幽門輪が働いていて胆汁の逆流はありませんが、この様な手術を行いますと胆汁も自由に胃の中に入る様になります。この様に迷走神経切除と幽門形成術を行って胃の変化を見ますと、やはり二糖類分解酵素活性やアルカリフォスファターゼ活性は出現します。この場合酸分泌が迷走神経切除で止められ、更に胆汁はアルカリ性ですので胆汁の逆流で胃内のpHが上昇した結果腸上皮化生が生じたものと考えられています。

更に、胃と小腸をつないで、一度胃を通過した食物が胆汁が再び胃に入り、小腸に出る様にします。これを胃腸吻合術と言います。人の胃腸等を切除した場合、この様な手術が良く行われています。手術後何年間か後に胃と小腸をつないだ部分、特に胃の部分を観察しますと、萎縮性胃炎が生じ、腸上皮化生も生じているそうです。ラットに同様の手術を

いる様です。癌化すると胎児期の細胞の性質が表われる事が知られていますので、腸上皮化生もその一つなのかも知れません。

発癌物質

では本当に胃癌と腸上皮化生を起す様な物質は存在するのでしょうか？

日本人は胃癌が多く、ハワイに移住した日本人で特に二世は胃癌の発生率は低下します。彼等は日本人と同じ遺伝子を持っていますが、環境の要因が特に食生活が影響していると考えられます。

最近細菌の突然変異を利用して発癌物質のスクリーニングする方法が行われて来ています。1つの物質を発癌実験を行いますと高価なお金と2年以上の年月が必要ですが、この細菌の突然変異性を利用しますと3日で結果が出て、大変安価に出来ます。この方法で種々の物質の突然変異性のチェックが行われています。すると肉や魚を焼いたコゲの部分に強い突然変異を引き起す物質が見つかりました。特にトリプトファンを焼くと、強い突然変異物質が出来ます(もうその物質の分離精製がなされ構造式まで決定されました)。すなわち人類が火を使用し始めてから種々の発癌物質と接する機会が多くなったと考えられて来ました。そのうちに学者により胃癌を防止するメニューが出来あがるかも知れません。

又、最近私達はマウスに亜硝酸水を飲ませ続けると、胃に少し癌を思わせる変化が生じました。その周囲にはアルカリフォスファターゼ活性が生じました。この事は未だ実験を続けてみなければ何とも言えませんが、コロンビアやイギリスのある地方では飲み水中に硝酸塩の高濃度のところがあり、その地方には胃癌の発生率が高い事が知られておりま

す。又、亜硝酸と二級アミンから胃内で化学発癌物質が生じる事が知られていますので、亜硝酸と何かアミンが胃内で反応し、胃癌を誘発する物質を作っているかも知れません。

おわりに

やっと実験的に腸上皮化生をかなり自由に作れる時期になって来ました。今後、腸上皮化生と胃癌との関係がより深く理解出来る様になり、胃癌は次の様なメニューを取ると生じなくなるという科学者推奨の食品名が報告される様になるかも知れません。

謝 辞

拙筆にあたり広大原医研広瀬文雄教授の御指導と御校閲を深謝いたします。