

腸上皮化生発生に関する一考察

渡 辺 敦 光

筑豊博物第23号（昭和53年12月）別刷
Reprinted from NATURHISTORICA CHIKUHOANA 23

December 1978

腸上皮化生発生に関する一考察

A study for development of 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,
Kasumi 1-2-3, Hiroshima, 734, JAPAN

渡 辺 敦 光
Hiromitsu WATANABE

はじめに

前回は腸上皮化生についての概略を述べました。私達の考え方が主で、あまり過去の考え方には触れませんでした。今まで腸上皮化生の発生には①先天性異所性の迷入説、②胃粘膜の破壊とその修復の結果として生じるといふ説、および③昨年一寸と触れましたが前癌状態という考え方があります。

今回は、昨年私達が提唱しました作業仮説を用いて、従来の考え方と対比させますと、ある程度説明がつく様に思われましたので、その件につき少し述べたいと思います。

腸上皮化生の分類

腸上皮化生とは胃の粘膜が腸の粘膜に替る事を言います。ここで胃と腸の違いを少し述べたいと思います。

胃が他の消化管と最も異なる点は壁細胞から約0.1Nの塩酸を1日に1-2ℓ分泌し、通常胃内のpH値は約1である事です。この胃酸は口より運ばれた細菌の殺菌作用を行うと同時に、ペプシンの働きを高めます。胃ではこのペプシンの働きで一部では消化作用を行っていますが、大部分の働きは分泌作用にあります。

小腸の働きは消化吸収です。その場所は、

内腔に面した絨毛の先端に刷子縁と呼ばれるところがあり、ここに蛋白、糖並びに脂肪等を分解する酵素が組込まれていて、分解と同時に吸収する様になっています。(もちろん大まかな分解は脾液に含まれる種々の酵素で分解されますが)又、大腸は、特に成人では一応水や電解質の吸収を行っていますが、胎児や、新生児の大腸には刷子縁のある事が知られてきました。例えば人の場合、胎生期の大腸粘膜には蔗糖分解酵素活性や、ジペプチダーゼ(2つのアミノ酸の結合したジペプチドをアミノ酸まで分解する酵素)活性があります。又、ラットでは生後数日間は大腸粘膜に刷子縁があり、ここにアルカリフォスファターゼ活性並びにマルターゼ活性があり、更に蛋白や脂肪の吸収も行われています。しかしこの様な働きは次第に成熟するにつれて消失し、成人になると消失します。なぜこの様に発生の一時期に大腸が小腸の様な働きをするかは良く解明されておりません。

腸には杯細胞というムチンを持った細胞があります。昨年述べました様に、形態的には大腸と小腸の杯細胞は同じですが、中に含まれるムチンは異なり、小腸の杯細胞では特にシアロムチン、大腸では特にスルフォムチンが含まれております。小腸にはリゾソーム

を持ち腸内細菌の数を調節していると考えられているパネート細胞が存在します。

更に絨毛の型は十二指腸で大きく、空腸や回腸に行くにつれ次第に小さくなり、大腸では絨毛はなくなる様です。

以前は、腸上皮化生を起した胃粘膜は刷子縁、杯細胞並びにパネート細胞を持つと考えられていましたが、これら凡てのものを持つものは少ない様です。胃粘膜の化生上皮を良く調べてみますと、種々の酵素活性、刷子縁、パネート細胞のあるものやないものが存在しますし、杯細胞のムチンの性質も、絨毛の多きさにも差がある様です。これらの性質と上述しました腸の性状から考え併せますと、腸上皮化生粘膜には小腸型をとるものから大腸型をとるものまで種々の形式がある様に思われます。

しかし人の場合一般に、種々の生化学的並びに形態的な面から腸上皮化生を大きく分けて、パネート細胞を持ち、更に生化学的なマーカーを持ち、小腸によく似ている完全型腸上皮化生と、小腸の示標酵素の数種を持つがパネート細胞等を持たず、その他いくつかの構成成分を欠く不完全型腸上皮化生とに分類されています。この様な分類が正しいか否かは不明ですが、一般に不完全型から完全型への腸上皮化生の移行像がある様です。実験的に腸上皮化生を作った私達の結果では、まず始めに胃の粘膜、これは中性ムチンを持っています、その増殖域付近に酸性ムチンを持つ杯細胞が認められます。通例、アルシアンブルー・バス染色を行います、中性ムチンはバス陽性、すなわちピンクに染まり、酸性ムチンはアルシアンブルー・バスに重染色されて、群青色に染まりますので、ピンクの腺管の間に青い杯細胞が認められます。続いて

バス陰性であり、腸の腺管に似たものすなわち腸型腺管が出現します。更に時間がたちますと、その腸型腺管の下方にパネート細胞が認められ、上部には刷子縁や、アルカリフォスファターゼ活性が認められる様になります。パネート細胞を持つ腸上皮化生が最終的なものであるとするならば、多分この様な流れで腸上皮化生が進展するのではないかと考えられます。もちろん、ムチンの面から考察しますと、パネート細胞がなく、スルフォムチンを持った杯細胞の存在する腸型腺管も認められる事から、大腸型の腸上皮化生も存在していると思われれます。その発生過程は多分上記と同様であるので、この場合ではパネート細胞のまだ出現しない腸型腺管で進展が止まったのかも知れません。大腸型から小腸型の化生上皮に移行するか否かについては更に検討する必要があると思われれます。いずれにしても実験的に作った腸上皮化生では、ある時期が経きますと、すべての化生上皮にパネート細胞があるわけではなく、あらゆる段階の腸上皮化生が含まれている様です。

作業仮説

昨年度、腸上皮化生を起させる一つの要因として胃底腺の萎縮を判り慢性の胃液のpH値の上昇であろうという作業仮説を提唱しました。少し昨年と重複すると思いますが根拠を述べてみます。マウスに異種の胃抗原を注射しますと胃粘膜の壁細胞の萎縮が生じ、pH値が上昇し、二糖類分解酵素活性や、アルカリフォスファターゼ活性が生じます。又、胃部にX線照射を行ったラットで、一回分割線量が小さいと、壁細胞の萎縮も少なく、パネート細胞を持つ化生上皮の出現は遅くなりますが、同じ線量でも胃の抗原を注

射したり、又は一回分割線量を増したりしますと、パネート細胞の出現までの時期が短くなり、より広範囲に化生上皮が出現します。この際、少線量のみを照射した場合に比べて壁細胞の萎縮はより強い様です。又、胃酸の分泌を阻止したり、胆汁の逆流を起させる様な実験を行う事によっても腸上皮化生が出現します。この様な実験結果は私達の作業仮説とよく一致する様に思われます。又、人の場合でも、日本人の場合、年齢の増加と共に胃酸の分泌が減少しますし、それに伴ない腸上皮化生の程度も増加します。腸上皮化生が広範囲に存在する場合に無酸症を伴う事や、人で、部分胃切除を行い胃腸吻合術を行って、数年後再検査をしますと、手術部位に近い胃粘膜に腸上皮化生が生じているという報告がありますし、更に最近、胆汁の逆流のある人に腸上皮化生がより強く生じるという報告もあります事から、胃底腺の萎縮を伴う慢性的な胃内のpH値の上昇が腸上皮化生を引き起す要因の一つであろうと考えたわけです。

先天性異所性迷入脱

昨年も一寸と触れましたが、腸上皮、特に杯細胞がしばしば人胎児や新生児の胃粘膜に存在する事が報告されています。そこで私達もラットの新生児で胃を検べてみました。ラクターゼ活性やマルターゼ活性は生後14日頃まで認められますし、トレハラーゼ活性は7日頃まで認められました。驚くべき事に、動物を経時的に屠殺してみますと、生後7日目まで十二指腸側の幽門腺粘膜に杯細胞が認められました。胃内のpH値を検べてみますと、杯細胞が胃に認められる間は中性で、壁細胞の発達も悪いのですが、生後10日を経きますと、壁細胞の数も増し、酸度が次第に上

昇します。目が開き食物を取り始める様な時期になりますと胃内のpH値は酸性側に傾き腸上皮も消失します。人の場合にも新生児まで腸上皮の存在が認められていますが、生後10才頃までは酸の分泌が少なく、その後増加する事が報告されています。

この様に胎生期や新生児期に胃粘膜に腸上皮が出現している事から、腸上皮化生は先天性異所性の迷入説が考えられていました。確かに発生のある時期には胃粘膜の中に腸上皮が出現しますが、これはその後消失し、かなりの時間後再び胃粘膜に出現します。再び出現する時期のものは前述した様な機構で、すなわち、腸上皮の出現は胃底腺、特に壁細胞の萎縮に伴ない胃内pH値の上昇で説明づけられ、更に、若い時期に存在する腸上皮も同様な説明が可能です。すなわち、胎生期や新生児には壁細胞の発達が悪く、胃内のpH値が中性付近にあると思われます。この様な時期には、胃粘膜中に腸上皮が出現していますが、壁細胞が発達し、胃内の酸度が増強しますと、すなわち胃が胃としての機能を発揮する様になりますと腸上皮も消失します。胃の未分化な細胞は本来胃の粘膜にも腸の粘膜にも分化する能力を持っていますが、環境の変化により、別方向に分化すると考えられ、胎児期や新生児に存在する腸上皮も私達の考え方で説明出来そうです。又、最近、癌胎児性抗原(CEA)と言って、大腸癌等に出て来る胎児性抗原物質が見い出されていますが、人胎児の胃にもこの様な抗原性が認められます事から、胎児期の胃は腸の性格をもそなえている事が明らかになって来ました。この事は益々私達の考え方を有利に導きます。

破壊とその修復の結果としての腸上皮下生

腸上皮化生の出現は胃粘膜の破壊とその修復の結果として生じるという考え方がありますが、一方では壊爛後の再生と腸上皮化生とはまったく関係ないという考え方もあります。特に後者の場合、腸上皮化生の発生には本来存在する幽門腺粘膜の増殖域で始まると考えられていますので、幽門腺が破壊される事なく存在している事が大切であるため、従来から言われる様な粘膜の破壊とその修復に直接関連した病変と考える事は無理ではないだろうかという考えです。

私達の実験では大量にX線照射を行いますと壊爛や潰瘍が生じますが、その様な場所には腸上皮化生が認められる事は稀で、大部分の腸上皮化生は壊爛や潰瘍のない場所から発生している様に思われます。時折り見られる潰瘍中の腸上皮化生や壊爛の周囲に認められた杯細胞は、胃内酸度がX線照射により低下したために、再生中の上皮が腸上皮化生を起して出現したものであるとも考えられます。一般に腸上皮化生の生じた胃粘膜には萎縮性病変のある場合が多く、特に壁細胞の消失が著明な場合が多い様です。胃粘膜の破壊とその修復の結果として腸上皮化生が生じるとするならば、破壊に伴う壁細胞の消失、それに伴う胃内酸度の低下と言う環境の変化により、再生中の胃粘膜が腸上皮化生を生じたと考えるべきでありましょう。

前癌病変としての腸上皮下生

腸上皮化生の多い人種には高分化型胃癌が多い事、又、胃癌の組織の中に腸上皮化生の性質を持つ細胞が出現するため、腸上皮化生は前癌状態であると考えられてきました。し

かし逆の考え方として、癌化した細胞から化生上皮へと分化するという考え方も存在しています。又、腸上皮化生を母地として胃癌が生じるという考え方、この際昨年一寸と触れましたが、その腸上皮化生はパネート細胞を持つ様なものではなくて、不完全な型もしくは大腸型の化生上皮ではないかと私達は考えています。又、両者の間にはまったく関係がなく、独立に発生したものが、ある時期胃粘膜中に同時に認められるのだという考え方があり、腸上皮化生と胃癌との関係について、主に4つの異った考え方があります。母地病変としての化生上皮の役割について昨年述べましたので、前癌病変としての腸上皮化生について今回は述べたいと思います。

胃癌を起す物質は人の場合でも、実験動物の場合いずれでも胃粘膜の萎縮を起す事が知られています。例えば実験動物においては多くの発癌剤を動物に投与しますと、今まで胃癌を起すと考えられていた発癌物質のみが胃粘膜の障害を引き起すし、肝癌や白血病を起す薬物にはその様な作用はない様です。胃癌を誘発する最も有名な薬物として知られるN-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン(MNNG)をラット、モルモット、並びに犬に投与しますと、胃粘膜に壊爛や潰瘍等が出現する事を多くの研究者は観察しています。私達はこのMNNGを低濃度、短期間投与する事により、壊爛や潰瘍は生じませんが、一部には線維化が生じ、壁細胞の萎縮が生じる事を認めました。これらの結果は腸上皮化生は発癌剤でも起りうるが、発癌剤投与により遺伝子の組換えが生じたというよりむしろ、発癌剤の処理により、胃粘膜、特に壁細胞に萎縮をきたし、その結果として腸上皮化生が生じたのではないかと考えられます。

最近、発癌物質以外にも腸上皮化生が生じる事が知られて来ました。例えば胃体部領域に潰瘍を起させるヨードアセトアミドという薬物がありますが、この物質を投与し続けると腸上皮化生が生じます。臭化プロパンテリンをマウスに与えますと二糖類分解酵素活性やアルカリフォスファターゼ活性が生じたにすぎませんでした。ラットではマウスと異なり杯細胞が生じます。又、私達がいつも行っている様に胃の抗原感作を行いますと、腸上皮化生が生じますし、胃抗原感作を行った後、低線量のX線を照射しますと、X線のみよりもより広く、より早く腸上皮化性が生じます。これらの事実については共通の要因として胃体部の萎縮が考えられ、発癌効果によるとは考えられない様です。又、前述しました様に胎生期や新生児期に腸上皮が認められる事もあり、胃粘膜の腸上皮化生が前癌状態であるとは考え難い様に思われます。更に前癌状態だと仮定しますと、当然小腸にも癌が多く出ても良いはずですが、小腸に癌が見られる事は人の場合稀です。

確かに発癌物質を弱く作用させますと腸上皮化生が生じ、強く作用させますと癌が出来ますので、両者の間は無関係とは言い難いのですが、一方で腸上皮化生が生じ、他方で癌化が生じるため、結果的には相関がある様に見えますが、発生原因的には異なるものかも知れません。

最近腸上皮化生は癌化を促進していないと考えられそうな実験結果を私達は得ました。すなわち、実験的に腸上皮化生を起した動物に発癌物質のMNNGの投与を試みました。MNNGのみでは胃癌が生じ、低値ではありますが腸上皮化生も生じます。しかし癌の周囲や癌巣中には化生上皮は認められませんが

した。X線を照射し、腸上皮化生を作った動物にMNNGを同様に与えますと、不思議な事に癌は1例も生じないで、パネート細胞を持った腸上皮化生や、アルカリフォスファターゼ活性を持つ腸上皮化生が増えました。又一匹あたりの化生上皮の腺管数の増加も認められました。この事は更に実験を進めて行かなければ明白にはなりません。興味ある結果だと考えています。腸上皮化生を作り、発癌剤で処理し、なぜ癌が生じなかったかを少し考えてみましょう。まず第一に、MNNGはアルカリで直ちに分解し、発癌性が消失すると考えられています。腸上皮化生を起した動物は一般に酸の分泌が低下していますので、MNNGがすぐに分解してしまったためと考えられます。しかしMNNGを長期間、高濃度投与し続けると十二指腸に肉腫が出来たりします。大腸に直接肛門から注入しますと大腸に癌が出来ます。最近、十二指腸に潰瘍を作ってMNNGを投与しますと、十二指腸に腺癌が出来ます事から、アルカリ性となってもすぐに分解して発癌性が消失したとは考え難い様です。私達の実験においても、例えば癌の出来るところには一部繊維の増生があり、十二指腸に嚢胞形成があり、又、腸上皮化生の進展も増強します事から、MNNGは効果なかったとは考えられないと思います。次に腸上皮化生をX線で作ったため、MNNGで癌化に関係する細胞が減少したのではないかと考えられますが、MNNGの投与開始時期にDNA合成している細胞数を調べてみますと、X線照射により腸上皮化生を生じた実験群の方にDNA合成を行っている細胞がより多く見られました。この事から感受性を持つ細胞が減少しているとは考えられない様です。又、以前にも述べました様に胃がなぜ

自分自身を消化しないかと申しますと、胃の表面にはそれを覆うムチンの層があるためです。この場合、この層が多くなり、発癌剤が侵入出来なかったとも考えられますが、腸上皮化生がより進行しているために、そうばかりとは言えないのではないかと思います。更に、前述しました様に、人小腸では一般に癌が大変稀ですので、本実験の場合、より小腸化したために癌化が起らなかったのではないかと考えられます。腸上皮化生は前癌状態ではないにしても、発生母地として胃癌が生じると仮定しますと、その腸上皮化生はパネート細胞のない不完全型もしくは大腸型ではなからうかと私達は考えています。そこで本実験では腸上皮化性が小腸化したため、M NNGを処理するタイミングが合わなかったのではないかと考えられるわけです。しかし、今のところどの様な機構で発癌率が低下したのかは不明です。この点が明確になりますと、腸上皮化生と胃癌との相関関係がより明確になるのではないかと思います。

おわりに

腸上皮化生の発生に関し種々の考え方がありますので、その考え方と、私達の作業仮説とを対比させながら話を進めてまいりました。腸上皮化生の発生機構についてはまだまだ多くの考え方がありと思われれます。私達の考え方はその一つで、ある程度今まで述べられていた考え方を説明出来る様に思われれます。腸上皮化生が前癌状態ではないにしても、胃癌との相関関係、特に胃癌の発生母地としての腸上皮化生の役割の問題は未解決のまま残っていますので、この点につき更に実験を進めて行かなければなりません。この様な努力によって、近い将来、腸上皮化生と胃癌との問題も解決されるのではないかと考えています。

謝 辞

稿を終るにあたり、本研究に際し、終始御指導と御校閲を賜った広大原医研癌部門広瀬文男教授に心からの謝意を表します。