

腸上皮化生

文・渡辺 敦光
原爆放射能医学研究所

がん治療で確実な成果を挙げうるのは外科的切除であり、早期がんならほとんどの90%以上の五年生存率が可能である。しかし、臓器を切除することによる機能低下は避けられない。不幸にしてがんになつた場合、またそのがんを切除した場合、人体の臓器はどういうな「分化・再生」をたどることになるのであろうか。細胞に見る死と再生は、きわめてスリリングである。

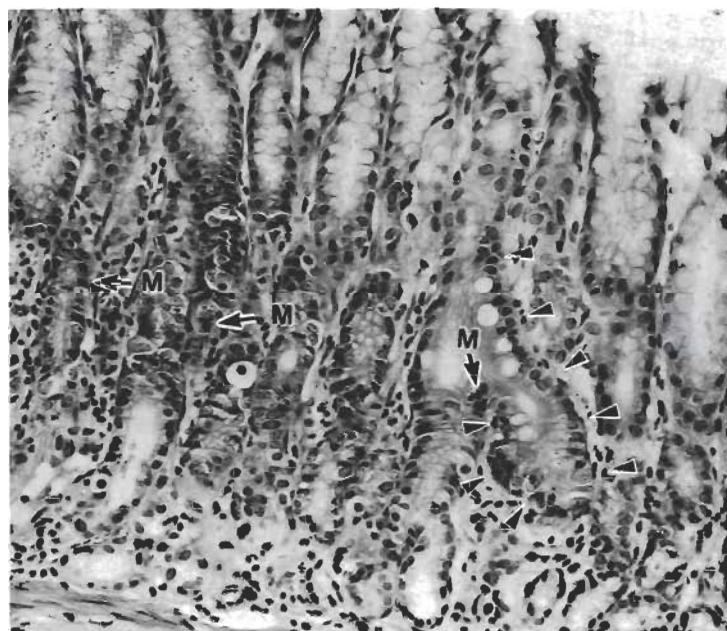


写真1 細胞分裂(→M)を境に腸(矢印で囲まれている腺窩)へ分枝している

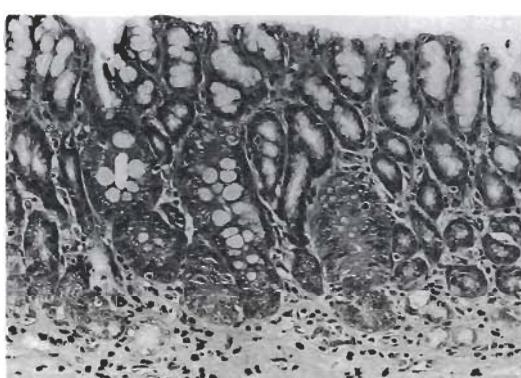


写真2 腸上皮化生腺窩が集塊を作っている

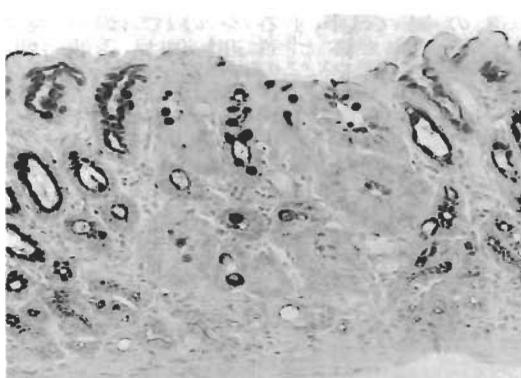


写真3 ムチン染色 杯細胞は丸く濃く染まっている

分化の完了した臓器は、一般に筋肉は筋肉に、消化管は消化管に分化し続けます。しかし消化管では、胃が腸に、腸が胃に、大腸が小腸に分化する場合があります。この現象を「化生」と言います。ここでは胃が腸に分化する「腸上皮化生」と言う現象について紹介します。

人の胃癌には、この腸上皮化生が多く見られ、前癌病変もしくは癌の発生母地であろうと考えられていますが、その作用は不明です。そこで腸上皮化生の生体での役割を解明する目的で、まず実験的なモデルを作つてみました。

このような際には、小腸の吸収上皮の刷子縁に存在するアルカリリフォアターゼ(ALP)活性(写真2)まで見られ、あたかも小腸の腺窩を思わせる構造に分化しました。照射後二か月ぐらいでこの構造は認められます。時間が経過とともに増加します。もちろん、ラットの系統や性差でX線の感受性が異なります。

「化生」という分化

モルヒネと腸上皮化生の発生経過

このようにして生じた化生は、酸の分泌を止めますとアルカリファオスファーゼ活性を持つ化生は増加し、反対に酸の分泌を促進しますと化生は減少します。

私たちの作業仮説として、胃が胃として機能するためには酸の分泌が大切であり、酸の分泌が低下すると先祖返りとして腸に戻ると考えています。(図1)

最近ヘリコバクター(注1)という細菌が、人の胃癌の要因であると考えられていますが、除菌をしますと腸上皮化生が消失したという驚くべき結果が出ています。腸上皮化生は胃内の酸度の影響で、可逆的に胃に再分化すると思われます。

このようにして生じた化生は、酸の分泌を止めますとアルカリファオスファーゼ活性を持つ化生は増加し、反対に酸の分泌を促進しますと化生は減少します。

発生機序



写真4 バネット細胞を持つ化生(→)
並びにバネット細胞を持たない腸型腺窩(B)

胃癌発癌剤の影響

SDラットに生じる小腸型の腸上皮化生を、胃癌を誘発するMNNNG(注2)で処理しました。その結果、胃癌(写真6)のある胃には腸上皮化生が少なく、反対に腸上皮化生のある胃には胃癌が少ないという結果を得ました。

人の場合、大腸型の腸上皮化生から胃癌が生じると報告されていますので、大腸型の腸上皮化生を誘発するウイスターラットに、X線を照射しMNNNGやMNNU(注3)という発癌物質を飲料水として投与しましたが、この場合でも、腸上皮化生は胃癌の発生率に影響を与えるませんでした。

このことは、腸上皮化生の種類や発癌物質の差、もしくは投与方法を変えても、胃癌の発生率が変わらないことを示しています。すなわち、腸上皮化生と胃癌とは逆相関があることを示しています。

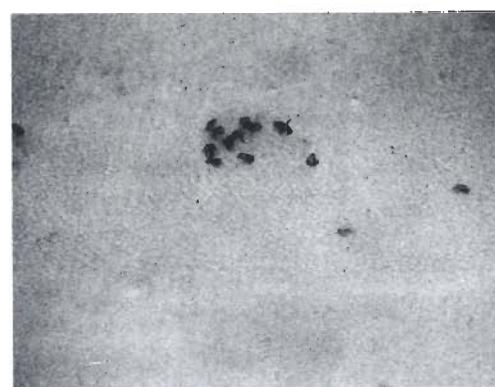


写真5 ALP活性(黒い点)を持つ腸上皮化生胃では反応しない

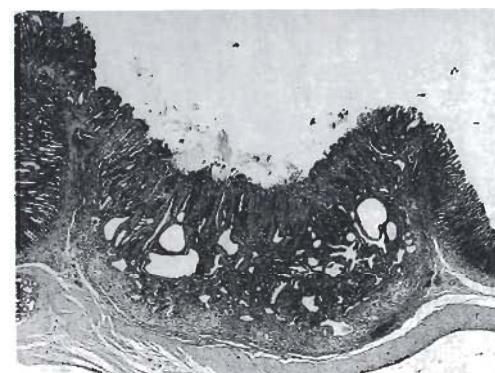


写真6 胃癌

というSDラットのMNNNG処理実験と同じ結果が生じました。

発癌物質の投与方法を変えることにより、得られる結果も変わってきますので、次にウイスターラットにX線照射を行い、MNNU溶液を胃チューブを用いて強制投与を行いました。この実験でも、腸上皮化生は胃癌の発生率に影響を与えるませんでした。

(注1)
ヘリコバクター(Helicobacter pylori)
人の胃袋に住む細菌で、五十歳以上の日本人の七〇%以上が感染していると報告されている。胃潰瘍、十二指腸潰瘍や胃癌を起す原因と考えられている。

(注2)
メチルニトロソニアジン
(N-methyl-N-nitrosourea)
注入により大部分の臓器を癌化させることが出来る強力な発癌物質。飲料水に混入することで胃癌も誘発できる。

(注3)

メチルニトロソウレア
(N-methyl-N-nitrosourea)
注入により大部分の臓器を癌化させることが出来る強力な発癌物質。飲料水に混入することで胃癌も誘発できる。

(注4)

胃底腺
胃底腺は主に粘液を分泌する幽門腺と、主に塩酸やペプシンを分泌する胃底腺に分かれている。

(注5)

ジメチルヒドラジン
(1,2-dimethylhydrazine)

皮下注などに筋注することより肝臓で代謝され血流に出るかもしくは腸管に分泌され小動物に大腸癌を特異的に誘発する発癌物質

(注6)

Stem cell

分化した組織の中に入り、まだ分化形質を持っていない細胞で、その増殖により組織細胞を生み出しができる。増殖性の未分化な多分化能を持つ細胞をいう。

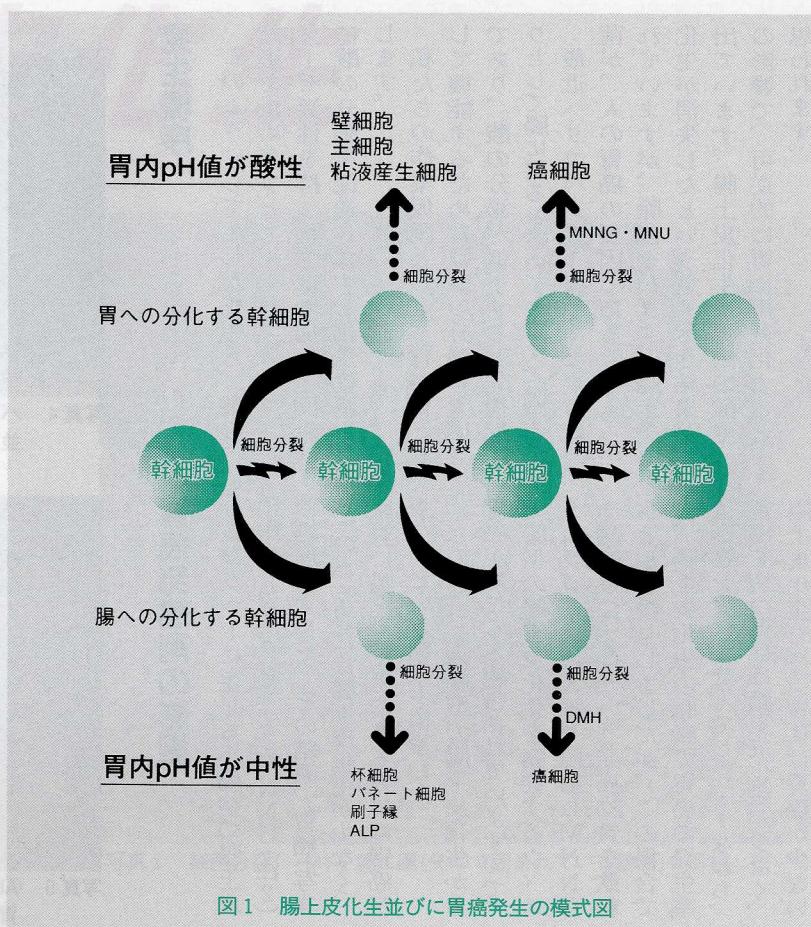


図1 腸上皮化生並びに胃癌発生の模式図

DMH投与群には、大腸や小腸に腫瘍が発生しました。手術+DMH群では移植片に腫瘍が生じました。もちろん手術のみの群では腫瘍は生じませんでした。このことは、大腸の粘膜が消化管のどこに移植されていても、大腸の形質を持つて限りDMHの癌化に対する感受性が保たれていることを示しています。そこでSDラットに、X線照射後DMHを投与しました。DMH投与群では大腸や小腸の腫瘍も発生しました。大変興味ある事実として、X線+DMH群で、DMH開始後二五四日目にながら三十一日目に剖検した二匹の動物の胃に腫瘍が発生しました。X線+DMH群で生じたこの胃の腫瘍は、腸上皮化生を基盤としているのではないかと考えられます。

この最後の実験で、初めて腸上皮化生から胃腫瘍が生じたことになります。胃癌発生のメイインルートは、胃粘膜がMNNGやMNUを飲料水として投与しました。胃粘膜には当然のことながら胃腫瘍が発生しますが、移植部位にそこで、大腸粘膜組織を胃の胃底腺部（注4）へ移植しました。フィッシュヤーラットを使用し、ドナーの大腸粘膜を同系の胃底腺部位へ移植しました。

癌化の過程を追っかけて

次に、胃に生じた腸上皮化生の全発生数が少なすぎるために、腸上皮化生に発癌物質を処理しても癌化しないのではないか、と考えました。そこで、大腸粘膜を胃の胃底腺部（注4）へ移植しました。フィッシュヤーラットを使用し、ドナーの大腸粘膜を同系の胃底腺部位へ移植しました。

生着した大腸は、一年後でも胃の環境内で大腸の形質を保っていました。手術の影響がなくなる二ヶ月後から、MNNGやMNUを飲料水として投与しました。胃粘膜には当然のことながら胃腫瘍が発生しますが、移植部位には全く腫瘍が発生しませんでした。

そこで、大腸を胃に移植した動物に、DMH（注5）と言う発癌物質を注射しました。その結果当然のことながら、

考えています。

腸上皮化生から胃癌が生じる場合に、胃の発癌物質で幾ら処理しても、腸上皮化生の幹細胞は腸ですので、腸の発癌物質で処理しませんと癌化は起こりません。（図1）

腸上皮化生から癌化の過程を追っかけたことになります。また発生母地としますと、腸上皮化生から大腸の発癌物質が作用して胃癌ができる所を観察していたことになり、今までのいろいろな考え方方が整理できます。この考え方で人の胃癌を見直しますと、新しい胃癌の診断や治療の方法が生まれてくるのではと期待されます。

プロフィール

（わたなべ・ひろみつ）

一九四〇年生まれ

◇原医研環境変異研究分野教授

◇一九七一年九州大学大学院博士課程発生生物学専攻単位取得退学

◇専門：実験病理学、特に消化管の幹細胞に興味を持っています。

◇理学博士、医学博士

