

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 野 崎 浩 二

本研究はヒト胃粘膜病変の発生・進展、さらには胃癌発生において重要な役割を演じていると考えられる *Helicobacter pylori* (*Hp*) 感染の役割を動物モデルでの実験的発癌を通じて解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. *Helicobacter pylori* (*Hp*)感染が安定して成立しヒト胃粘膜病変に近似しうる病変を発生するスナネズミの *Hp* ATCC 43504 株 (*cagA*⁺, *vacA*⁺) (1.0×10^8 cfu) 感染群、及び Lansoprazole、Amoxicillin 及び Clarithromycin (各 10, 3, 30 mg/kg を計 4 回経胃投与) の 3 剤併用プロトコールによる *Hp* 除菌群を作成し、さらにこれまでその存在が報告されつつも病理学的特徴の記載がなされていなかった異所性増殖性腺管 Heterotopic Proliferative Gland (HPG) を定義してその病理学的特徴につき検討を加えた。その結果、異所性増殖性腺管には胃型、胃腸混合型、さらには Paneth 細胞を有する腸単独型の各形質が存在し、*Hp* 短期感染群では gastritis cystica profunda に類似する胃型の異所性増殖性腺管が高頻度に観察され、*Hp* 長期感染群では粘液結節性腺癌に類似した腸型の異所性増殖性腺管が高頻度に観察された。異所性増殖性腺管 (HPG) の特徴として、¹ 細胞の極性の保持、² 胃型から Paneth 細胞を伴う腸型への細胞分化、³ 粘液貯留を有する大腺腔の形成、⁴ 粘膜下以深の上皮の脱落・壊死、⁵ 炎症細胞浸潤や膠原繊維増生などの所見が観察された。それらは構造異型を示しつつも明らかな細胞異型を呈さず、この動物種における胃癌から鑑別診断されることが判明した。さらに除菌群では異所性増殖性腺管の面積は縮小し粘液のみを残存する像も観察され、この病変の可逆性が示された。

2. 高濃度食塩および *Hp* 感染による胃発癌への関与を検討する目的にて、スナネズミ腺胃発癌モデルにおける *Hp* 感染および高濃度食塩投与群を作成し、*Hp* 感染と食塩摂取が胃癌発生に及ぼす影響についての実験的検討を行った。1-4 群には 20ppm の MNU を自由飲水にて隔週で計 5 週間投与し、5-8 群は非投与対照群とした。さらに実験 11 週において 1, 2, 5, 6 群は *Hp* ATCC 43504 株 (*cagA*⁺, *vacA*⁺) (約 1.0×10^8 cfu) を経口感染させ、3, 4, 7, 8 群は非感染対照群とした。また、実験 12 週以降は 1, 3, 5, 7 群の動物には 10% の高濃度食塩含有食を継続供与し、2, 4, 6, 8 群の動物は通常食を継続供与した。*Hp* 感染の判定は HE 標本および抗 *Hp* 免疫染色標本にて行った。さらに各動物の血清抗 *Hp* 血清抗体価を ELISA にて測定し、

血清ガストリン値を radioimmunoassay により測定した。その結果、*Hp* 感染個体の腺胃では出血斑やびらんを伴う慢性活動性胃炎が観察され、胃底腺領域は退色調で浮腫状であり、胃底腺領域と幽門腺領域の境界部を中心に粘膜の過形成、腸上皮化生および粘膜下異所性増殖性腺管が観察された。腫瘍形成は主に胃底腺と幽門腺の境界部小弯に観察され、血管やリンパ管への脈管浸襲を伴う癌も観察された。各群の発癌率は 1 群 (9/28=32.1%) (高分化型腺癌 6、低分化型腺癌 2、印環細胞癌 1)、2 群 (2/17=11.8%) (高分化型腺癌 1、印環細胞癌 1)、3 群 (0/27=0%)、4 群 (0/20=0%)、5 群 (0/11=0%)、6 群 (0/6=0%)、7 群 (0/4=0%)、8 群 (0/4=0%)であった。2 群 (11.8%) や 3 群 (0%) と 4 群 (0%) の間には有意差は認めなかった。1 群の発癌率は 3 群 ($P<0.005$) ないし 4 群 ($P<0.01$) に対して有意に高率であった (Fisher's exact test)。2-4 群間には有意差は認めなかった。抗 *Hp* 血清抗体価や血清ガストリン値は *Hp* 感染 + 高濃度食塩投与の両因子の存在により著明に上昇していた。このモデル実験系において、MNU 投与 + *Hp* 感染 + 高濃度食塩投与群 (1 群)において高い発癌率が観察された。*Hp* 感染と高濃度の食塩投与は協調的に発癌を強く促進し、高濃度食塩自体の胃粘膜傷害作用に加え、食塩の暴露に伴う *Hp* の動態の変化も発癌の促進に寄与している可能性が示された。

以上、本研究はスナネズミ *Hp* 感染モデルにおいて、高頻度に発生する粘膜下への異所性増殖性腺管の解析から、これらの異所性増殖性腺管のうち少なくとも一部は、除菌により排除されうる、過度の炎症によって生じた再生性変化であると考えられ、除菌後も自律性増殖を示す癌との鑑別が必要であることを明らかにした。さらに、高濃度食塩モデル実験系において、食塩投与よりも *Hp* 感染の影響の方がより強力な発癌促進作用を有し、さらに高濃度食塩と *Hp* 感染の両因子の存在により胃癌発生は協調的に強く促進されることを明確に示した。本研究は、これまで実験的に明らかにされてこなかった、モデル動物における癌および異所性増殖性腺管の概念を明確に示し、*Hp* 感染による胃癌発生への影響の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。