

論文の内容の要旨

論文題目 スナネズミ胃癌モデルにおける *Helicobacter pylori* 感染時期の影響に
ついての研究

指導教官 上西 紀夫 教授

東京大学大学院医学研究科

平成 13 年 4 月 1 日入学

医学博士課程

外科学専攻

氏名 曹 雪源

Helicobacter pylori (*Hp*) 感染が慢性胃炎および消化性潰瘍の原因となるばかりでなく、胃発癌における重要な因子であることが明らかとなり、1994 年には WHO/IARC (World Health Organization / International Agency for Research on Cancer) により *Hp* は group 1 carcinogen と認定された。疫学的データに基づき、*Hp* 感染獲得の年齢は胃粘膜へのダメージに影響する重要な因子であり、*Hp* に感染した個体は感染時の年齢が若いほど胃癌の相対危険度が高いことが示された。しかし、これまでに、小児期の *Hp* 感染の発癌との関連性を成人の感染と比較検討した文献的に明らかな実験的検証は存在しない。全人類の約半数が *Hp* に感染し、日本では 6,000 万人以上が感染していると推定されるが、その感染経路や感染時期については不明な点が多く、感染時期と胃発癌のリスクに関する臨床的エビデンスの確立には検討方法や倫理面など様々な障壁がある。過去の検討から、*N*-methyl-*N*-nitrosourea (MNU) あるいは *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine (MNNG) による initiation を加えたスナネズミ (Mongolian gerbils) における腺胃発

癌の頻度は *Hp* 感染により著明に促進されることが判明している。本研究では、スナネズミモデルを用いた実験的検討を中心に、*Hp* 感染時期による胃癌発生にどのように影響するかについて検討した。

[研究 1] *Hp* 感染時期がスナネズミ腺胃発癌に及ぼす影響

研究目的

Hp の若年感染と胃癌との関連が報告されているが、感染時期が胃癌発生に及ぼす影響についての実験的証明はなされていない。従って本研究はスナネズミ *Hp* 感染モデルとして用いた発癌実験を通じて、*Hp* 感染時期の相違が発癌に及ぼす影響について比較検討することを目的とした。

材料と方法

4 週齢雄性スナネズミ (MGs/Sea) を用い、早期・中期・後期感染群に分け、*Hp* 株 (ATCC43504) 約 1.0×10^8 cfu/ml を含む *Hp* 菌液をそれぞれ実験 0・14・28 週に経胃投与した。*Hp* 非感染群には液体培地のみを投与し対照群とした。MNU 投与群には上記の経胃投与の 2 週間後から 10ppm MNU を 20 週間連続投与した。感染期間が一定となるように、いずれの群も経胃投与後 52 週の時点にてエーテル深麻酔後に屠殺し腺胃標本を採取し、さらに下大静脈血を採取し抗 *Hp* 血清 IgG 抗体価と血清ガストリン値を測定した。

結果および考察

胃癌発生率は、早期 *Hp* 感染 + MNU 投与群 60.0% (12/20 匹)、中期 *Hp* 感染 + MNU 投与群 18.2% (2/11)、後期 *Hp* 感染 + MNU 投与群 10.0% (2/20) で、早期群では後期群よりも有意に高い発癌率が観察された ($P < 0.01$, Fisher's exact test)。また早期 MNU 単独投与群の発癌率は 14.8% (4/27) で、*Hp* 感染による MNU 誘発胃癌に対する発癌促進作用が確認された。早期 *Hp* 感染 + MNU 投与群では抗 *Hp* 血清 IgG 抗体価および血清ガストリン値も後期群より有意に高い値が計測され ($P < 0.05$)、感染期間が一定であっても感染時期の相違により宿主の感受性に差が生じ、発癌率へも影響を及ぼしている可能性が考察された。

[研究 2] *Hp* 感染による炎症程度の相違が発癌に及ぼす影響

研究目的

高度の組織学的胃炎は、胃癌発生における **high risk group** であり炎症の程度ないし持続期間が胃発癌リスクに及ぼす影響が示唆される。しかし、ヒトにおいては *Hp* 感染期間ないし炎症の程度が発癌に及ぼす影響に関して、生活様式や遺伝的要因など他の様々な修飾要因を完全に除去して検討することは困難である。スナネズミは *Hp* の長期感染が成立し、*Hp* 感染と胃癌発生リスクとの関連性を調査する上で有用となるばかりでなく、慢性萎縮性胃炎および腸上皮化生を発生することからヒトに投影しうる理想的な胃粘膜疾患モデルとなる。従って、スナネズミ *Hp* 感染モデルにおける *Hp* 感染期間の異なる群を作成し、*Hp* 感染による炎症程度が胃粘膜病変の形成および発癌率に及ぼす影響につき検討した。

材料と方法

7週齢の雄性スナネズミを用い、3群に分け、それぞれ実験 0・12・18週において *Hp* 菌液を経胃投与した。さらに実験 20週から MNU(*N*-methyl-*N*-nitrosourea) 経口投与を開始し、MNU 投与前の *Hp* 感染期間がそれぞれ 20週 (MNU 投与前 長期感染群)・8週 (同 中期感染群)・2週 (同 短期感染群)となるように実験デザインを設計し、各標本における胃粘膜の炎症程度を Updated Sydney System に準じて半定量的に判定し、*Hp* 感染期間の差異に伴う炎症程度の相違がその後の MNU 誘導発癌に及ぼす影響につき検討した。

結果および考察

胃粘膜の炎症スコアは、*Hp* 長期感染群では *Hp* 短期感染群と比較して有意に高値であった ($P=0.006$, Mann-Whitney *U* test)。炎症スコアおよび BrdU labeling index において各群間の差異が認められ、この実験の発癌物質暴露時点での、胃炎程度の相違が観察された。*Hp* 長期感染群の抗 *Hp* 血清 IgG 抗体価ないし血清ガストリンの平均値は、*Hp* 短期感染群より有意に高い値が測定された(それぞれ $P=0.016$, $P=0.007$)。胃癌の発生率は長期 *Hp* 感染+MNU 投与群 45.0% (9/20)、中期 *Hp* 感染+MNU 投与群 20.0% (2/10)、短期 *Hp* 感染+MNU 投与群 23.1% (3/13) で、長期 *Hp* 感染+MNU 投与群では中期・短期 *Hp* 感染+MNU 投与群と比較して発癌率が高い傾向が観察されたが、有意差は認められなかった ($P=0.26$)。長期感染群では、同条件の非感染 MNU 投与群に比べて、有意な発癌率の上昇が観察されたが ($P=0.0019$, Fisher's exact test)、中期および短期感染群では、非感染 MNU 投与群と比較して有意な差は確認されなかった (それぞれ $P=0.52$, $P=0.50$)。組織学的所見の各項目におけるスコアは、好中球浸潤・単核球浸潤・腸上皮化生・過形成のいずれの項目においても、*Hp* 長期感染群は *Hp* 短期感染群より有

意に高い値が計測された。*Hp* 長期感染群の BrdU labeling index が *Hp* 短期感染群より高値であったことから、胃粘膜の turnover が *Hp* 長期感染群において亢進しており、*Hp* の持続感染状態が胃粘膜上皮の炎症・細胞破壊および再生機転に影響を及ぼしていると推察される。

実験 70 週目においても抗 *Hp* 血清 IgG 抗体価、血清ガストリン値ともに、*Hp* 長期感染群では短期感染群より有意に高値であった。組織学的にも、好中球浸潤・単核球浸潤・腸上皮化生・過形成の各項目において *Hp* 長期感染は短期感染より強い炎症を示すスコアが得られた。また、*Hp* 長期感染群では、同条件の MNU 非投与群に比べて有意に高い発癌率が観察され、*Hp* 感染期間が発癌リスクに影響を及ぼすことが示唆された。