

論文の内容の要旨

論文題目 *Helicobacter pylori* 感染スナネズミにおける Spasmolytic Polypeptide-Expressing Metaplasia (SPEM) の出現について

指導教官 上西紀夫前教授、瀬戸泰之教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 17 年 4 月入学

医学博士課程

外科学専攻

氏名 吉澤奈央

研究の背景と目的

萎縮性胃炎、腸上皮化生は古くから前癌病変であろうと考えられてきた。*Helicobacter pylori* (*H.pylori*) の発見後、萎縮性胃炎や腸上皮化生が *H.pylori* によって生じることがわかり、*H.pylori* と胃癌の関連が注目されるようになっていく。

胃底腺の萎縮性変化のもとでは壁細胞や主細胞が減少するとともに、胃底腺底部に Brunner 腺様の形態をした Spasmolytic Polypeptide (SP: 現在では trefoil factor family 2 (TFF2) と呼ばれている) を発現する mucous metaplasia が出現している。この Spasmolytic Polypeptide Expressing metaplasia (SPEM) はヒト胃癌に隣接する胃粘膜や、*Helicobacter felis* (*H.felis*) を感染させたマウス、ラットの残胃癌モデルでも観察された。しかしヒトにおいては SPEM も腸上皮化生も萎縮粘膜に発生してくるのに対し、これまでマウスモデルでは SPEM が出現しても腸上皮化生が出現し

ない点が問題であった。一方、*H. pylori* 感染スナネズミにおいては腸上皮化生や癌の発生が報告されていたが、この過程で SPEM がどのように関与するのかについては解明されていなかった。そこで今回、*H. pylori* 感染スナネズミにおいて胃底腺での化生性変化の過程を観察し、SPEM の発現状況および SPEM と腸上皮化生との関係を調べた。

方法

6 週令のスナネズミを用い、17 週令に *H. pylori* を感染させる A 群と非感染群 B 群にわけた。17, 20, 26, 31, 41, 56 週令に屠殺し、胃を摘出した。ホルマリン固定パラフィン埋包切片に対し、組織学的評価のため HE、PAS、AB 染色、免疫染色、蛍光二重染色(TFF2 と IF、TFF2 と MUC2)を行った。免疫染色は増殖細胞の指標として BrdU、粘液頸細胞の指標として TFF2、壁細胞の指標として H/K-ATPase、主細胞の指標として Intrinsic Factor (IF) を用いた。また粘液細胞の鑑別をするために、MUC5AC、MUC6、MUC2 を用いた。MUC5AC、MUC6 は胃型（それぞれ、胃腺窩上皮型、幽門腺型）の粘液（ムチン）形質のマーカー、MUC2 は腸型（杯細胞型）の形質マーカーとして扱った。

結果

非感染群では SPEM や腸上皮化生は観察されなかった。感染群では感染による炎症所見とともに、SPEM を含めた胃粘膜上皮の構造、細胞構成の経時的変化および細胞形質の経時的変化を認めた。

【SPEM の出現】

SPEM はまず、腺境界部より出現し、大弯側へ広がった。炎症細胞浸潤のある部位に SPEM は発現し、壁細胞の消失、主細胞の減少、腺窩上皮の過形成、腺底部での TFF2 陽性粘膜細胞の出現を認めた。

【SPEM 腺管構造の変化】

感染の初期には SPEM の腺管は直線状であるが、感染の後期になると SPEM の腺管は屈曲し、拡張してゆき、TFF2 が陽性である gastritis cystica profunda も出現した。

【SPEM の化生細胞群の形質の変化】

感染の初期には SPEM は IF を発現しているが、感染 35 週を過ぎると、同部位において IF の発現は消失していった。感染 50 週になると、MUC2 陽性の杯細胞を伴った腸上皮化生が出現した。

【SPEM と腸上皮化生】

TFF2 + MUC2 を用いた二重蛍光染色で SPEM と MUC2 が陽性である腸上皮化生が同時に存在する腺管が認められた。このような同一腺管上での両者同時発現

のほか、細胞レベルでも嚢胞状になった腺管において TFF2 と MUC2 が双方とも陽性である細胞が存在した。

考察

H. pylori 感染スナネズミにおいてわずか3週間で胃底腺の萎縮とともに SPEM の発現が認められた。また SPEM の発生が杯細胞を伴う腸上皮化生の発生に先行しており、SPEM は萎縮と *H. pylori* 感染に伴っておきる最初の化生性変化であろうと推測される。SPEM の腺管は時間経過とともに形態および細胞形質を変え、感染後期には *H. pylori* 感染後 24 週間で SPEM 内に MUC2 が陽性の杯細胞が認められた。この結果から TFF2 陽性の細胞集団あるいは SPEM 腺管より腸上皮化生が発生している可能性が考えられる。以上をまとめると、*H. pylori* 感染後の化生の過程は、まず炎症細胞浸潤の後、萎縮を背景として SPEM が発生し、次に SPEM が徐々に構造、形質を変化させた後、腸上皮化生が発生していると考えられる。このように化生は一連の段階を経る動的なものであるということが今回の結果により示唆された。萎縮や腸上皮化生が胃癌と強く関連していることは、こうした一連の化生性変化のある一過程から癌が発生している可能性が示唆される。