

慢性炎症から癌が発生する：潰瘍性大腸炎 - 大腸癌系の観察から新概念を導く



北里大学医学部病理学単位
岡安 勲

慢性臓器炎－発癌系を提唱し、この概念を証明するために潰瘍性大腸炎－大腸発癌をモデルとして検索し、潰瘍性大腸炎から癌が発生しやすい理由として、反復ないしは持続する炎症によって大腸粘膜上皮細胞に DNA 傷害が蓄積し、また癌抑制遺伝子 p53 の変異が早期に生じることから、癌細胞が出現するリスクが高まることがわかりました。従って、癌発生を予防するには炎症の状況を常に把握して、炎症を適切にコントロールすることが重要です。

○ 研究の目的

病理医は、日常の病院業務の中から、病気の原因や成り立ちを解明することが求められていますが、病気の新しい概念や理論を導くことも大切な使命と考えています。

私たちは、慢性肝炎－肝硬変－肝癌、慢性胃炎－胃癌など慢性炎症を背景にして癌（悪性腫瘍）が発生しやすいことに早期から着目し、検索を続けてきました（図1）。そして、特定の臓器に生じる慢性炎症を慢性臓器炎と呼称して、新概念「慢性臓器炎－発癌系」を提唱してきました。この概念が普遍的なものであることを証明するために、これまで潰瘍性大腸炎－大腸癌系をそのモデルとして、発症、持続と大腸発癌の機序を検索しました。ここではそのうち慢性臓器炎から発生する癌の特徴、なぜ癌が発生しやすいか、そしてその癌の発生の予防方法について潰瘍性大腸炎を実例として提示します。

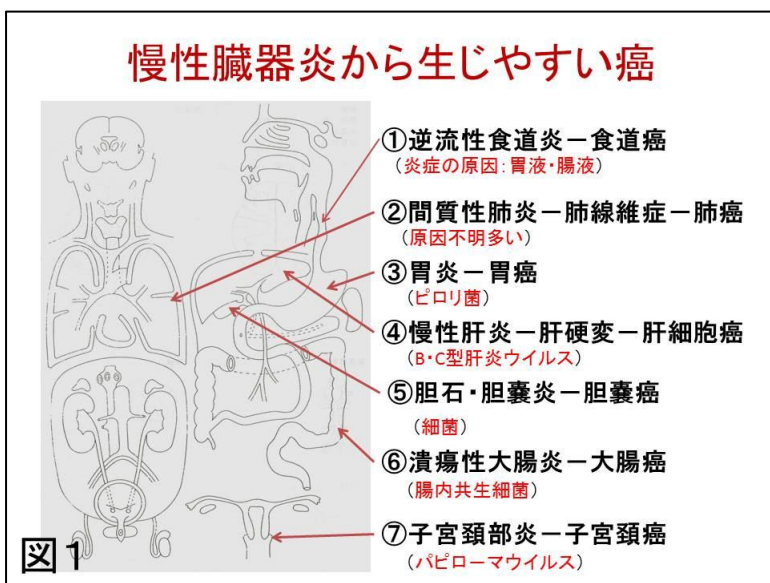


図1 発生する癌の頻度には違いはあるものの、「慢性臓器炎－癌の発生」として把握することができる。

○ はじめに

大腸に癌が発生する経路として、(1) 大腸粘膜の正常な上皮細胞が癌細胞に直接変化する系、(2) 良性の腫瘍（大腸ポリープの多くが良性の腺腫）細胞が癌細胞に変わる系、それに (3) 潰瘍性大腸炎例のように慢性炎症の場の大腸粘膜から癌細胞が出現する系があげられ、本題では、この (3) が研究の対象です。

○ 慢性臓器炎から発生する癌の特徴

潰瘍性大腸炎は比較的若い人に発症しやすく、10 年以上罹患している患者さんは大腸癌を高率に発生します。従って、通常の大腸癌と違って、比較的若い方に大腸癌が発生し、しかも多発しやすく、また予後が比較的悪いです。

○ 慢性臓器炎からなぜ癌が発生しやすいか

大腸炎による酸化的ストレスのために大腸粘膜上皮細胞の DNA に傷害が加わり、アポトーシス（細胞の死）が亢進します。これに対応して、残存粘膜上皮細胞が分裂して再生しますが、この時に DNA が複製され、その頻度が高いとそれだけ突然変異が生じやすく、癌細胞が発生する危険率が高まります（図 2）。また傷害を受けた細胞の DNA を修復したり、修復できない細胞は死に向かうようにしている p53 という癌抑制遺伝子が作用する系に負荷がかり、この p53 に突然変異が生じて、傷ついた DNA を持った（遺伝子異常が蓄積された）細胞が生き残り、結果的に癌細胞が出現しやすくなります。

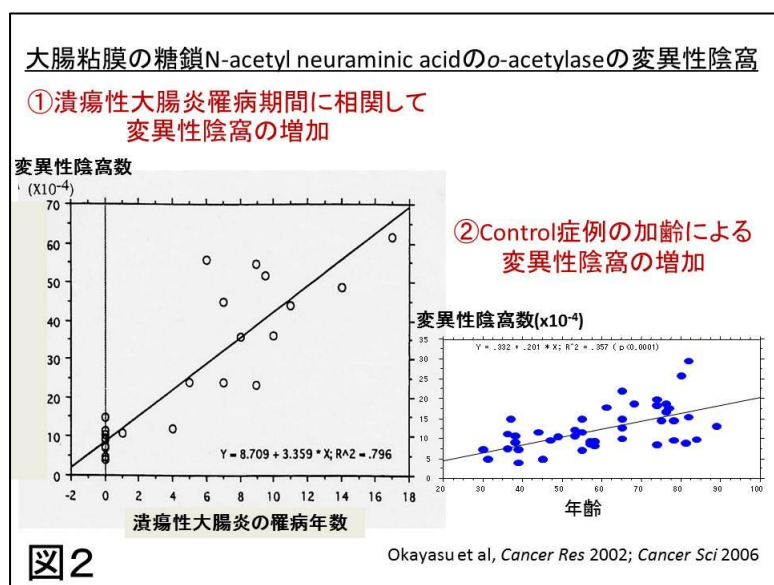


図 2 大腸粘膜の陰窩の粘液糖鎖

N-acetylneuraminic acid の o-acetylase の突然変異性陰窩の出現率を算出した。潰瘍性大腸炎患者では、罹病期間に相関して急峻な傾きをもって変異性陰窩が増加する（左図）。一方、非潰瘍性大腸炎患者の粘膜における加齢に伴う出現は極めて緩徐である（右図）。

また、長期に大腸炎を患っていると、大腸粘膜が脱落・再生を繰り返して

いるために再生した大腸粘膜は細胞の配列が不規則になり、本来の構造が乱れたりリモデリングが進行します（図3）。このリモデリングが生じた粘膜は構造的にも機能的にもいびつなために細胞や組織の本来の機能が損なわれていることから、このような環境から癌細胞が生じやすくなります。つまり、「潰瘍性大腸炎の持続—遺伝子異常の蓄積、粘膜のリモデリング—癌細胞の発生」という経路があげられます。

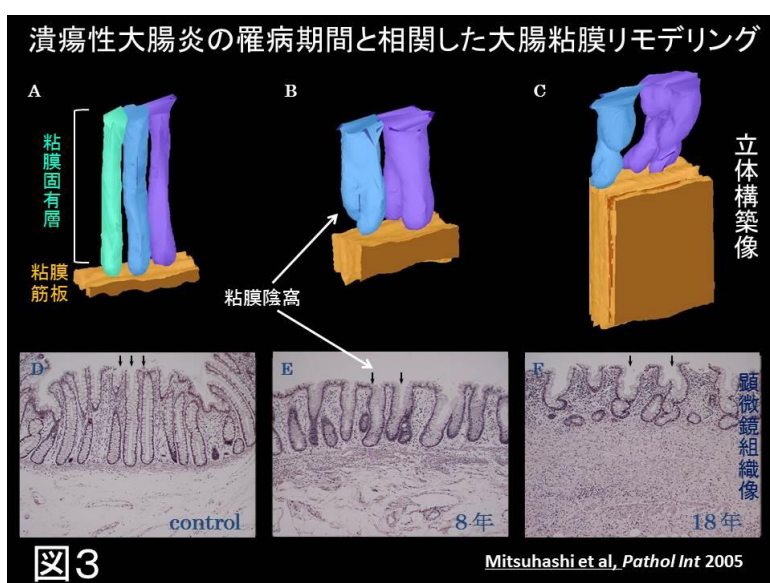


図3 潰瘍性大腸炎患者の大腸粘膜の顕微鏡組織標本で、下図の黒い矢印の示す腺管（青・紫色の陰窩）を連続的に追及して、3次元（立体）構築をすると、罹病期間8、18年と経過するに伴って腺管の短縮、歪み、融合などがみられ、また粘膜筋板（黄色）がばらけて全体として厚くなっており、粘膜のリモデリングが進行していることがわかる。

○ 慢性臓器炎から発生する癌を予防する方法

潰瘍性大腸炎に罹患している期間が長い人や、大腸炎のコントロールをしっかりやれていなかった人に大腸癌が発生しやすいことから、大腸炎を正確に把握して、適切に大腸炎を治療していくことで、大腸癌の発生を抑えることができる筈です。そこで、炎症の仲介物質であるプロスタグランジンの尿中代謝産物である PGE-MUM という物質を測定する検査システム（Radioimmunoassay）を企業と連携して立ち上げました。大腸内視鏡検査を受けずに、尿中 PGE-MUM の定期的な検査によって大腸炎の程度を正確に把握し、適切な抗炎症治療によって大腸炎を抑えていくことで、大腸癌の発生も予防できると提唱しています。

○ 今後の展望

癌の基礎研究には、癌がどのように発生するのか（発癌）、発生した癌がどのように進展・転移するのか（癌の進展）があります。前者の発癌の機序を解明して予防方法を示すことができれば、社会貢献は大きいです。従って、この研究をさらに進めて、慢性臓器炎—発癌系からの発癌を無くすことを願っています。

す。

第 100 回日本病理学会宿題報告（平成 23 年度日本病理学賞）

「潰瘍性大腸炎の発症・持続とその大腸発癌・進展機序 —慢性臓器炎—発癌系のモデルとして—」