

ピロリ菌を除菌して胃がんを予防する



元愛知県がんセンター研究所副所長

立松正衛

私たちは、胃がんの発生、進展ならびに発がん過程の修飾要因を動物実験とヒト臨床病理の両面から検討し、今後の胃がんの診断、治療ならびに予防への基礎的な情報を提供することを目的として研究を進めています。ここでは、胃がん細胞の分化異常と *Helicobacter pylori* (ピロリ菌) 感染の胃がんの進展への影響について、研究成果の一部を紹介します。

● はじめに

ピロリ菌が胃がんの進行に重要な役割を持つことが明らかになってきました。また、胃においては、胃の一部が腸に変わったり（腸上皮化生）、胃がんが腸がんになる（胃型胃がんと腸型胃がん）という不思議な現象があります。ピロリ菌は、この現象にも密接に関係している事が明らかとなってきました。実験病理のデータと臨床病理のデータを突き合わせ、ヒト胃がんの本態の解明からその予防をめざします。

● 動物に胃がんを作った事

化学発がん物質を飲料水に混じてラットに高率に胃がんを発生させる方法が考案され、私たちもマウスやスナネズミの化学発がん胃がんモデルを確立しました。これら動物化学発がん胃がんには共通した特徴があります。原則、腸上皮化生の発生は無く、発生する胃がんは胃型で腸型胃がんはありません。しかし、スナネズミ（ピロリ菌に感受性がある）化学発がん胃がんモデルでピロリ菌を感染させて胃がんを作成すると、腸上皮化生も腸型胃がんも多発し、ヒト胃がんの臨床病理像に一致することが分かりました。すなわち、私たちが検索してきた多くのヒト胃がんはピロリ菌に感染していたヒトの胃がんを見ていたことが明らかとなりました。

● 胃型胃がんとか腸型胃がんはどうやって決めるのか？

胃がん細胞が胃のマーカー[被覆上皮細胞の胃粘液 (MUC5AC 陽性) や副細胞や幽門腺細胞の感染防御機能をもつ III 型粘液 (MUC6 陽性)]に陽性であれば胃型の胃がんとします。また腸のマーカー[吸収上皮細胞の微絨毛蛋白 (villin 陽性) や杯細胞粘液 (MUC2 陽性)]が陽性になれば腸型の胃がんと判断します。

● キメラマウスからのメッセージ

(a) 消化管の腺管は単クローン性

キメラマウスは、遺伝的に異なる 2 種類のマウスの細胞より構成されており、胃粘膜の腺はどちらか一方のマウスの細胞より構成され (写真 1)、腺管に 1 個存在する幹細胞 (様々な細胞に分化できる能力と自己を複製できる能力を併せ持つ細胞) により単クローン性組織構

築を示していることが明らかになりました。

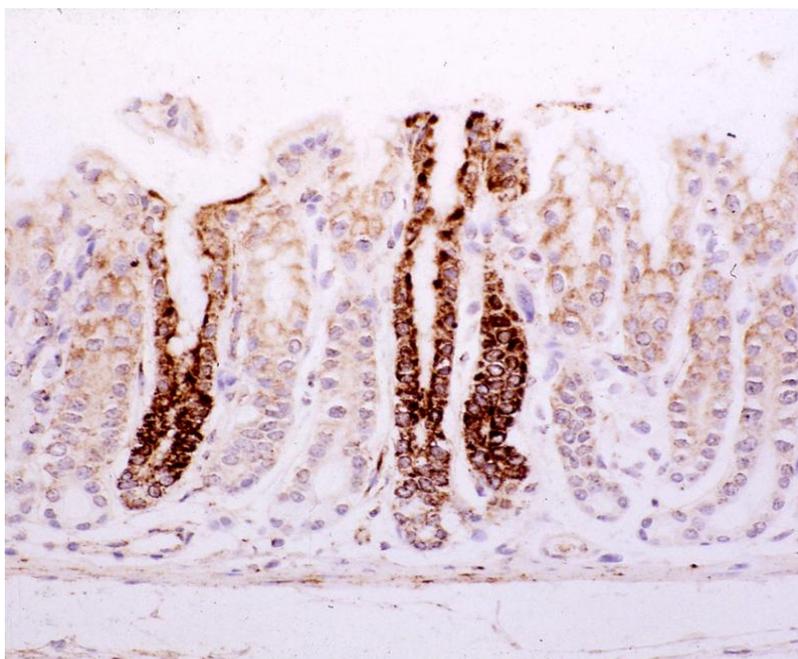


写真1 茶色の腺管は C3H マウス, 他の腺管は BALB/c マウス細胞から構成されている

(b) 幹細胞から見た腸上皮化生の新しい概念： 胃腸混合型腸上皮化生

腸上皮化生は完全型と不完全型に分類されてきました。完全型は腸の形質発現のみですが、不完全型は胃の形質が残っており、本態は胃腸混合型腸上皮化生です。腸上皮化生は胃の幹細胞が腸へ変化（化生）することですから、胃腸混合型では、細胞レベルで胃と腸が混合発現しています。たとえば胃腸混合型腸上皮化生の吸収上皮細胞では微絨毛に腸の villin(緑)が陽性で、胞体内には胃の粘液である MUC5AC (赤)が陽性です。(写真2)

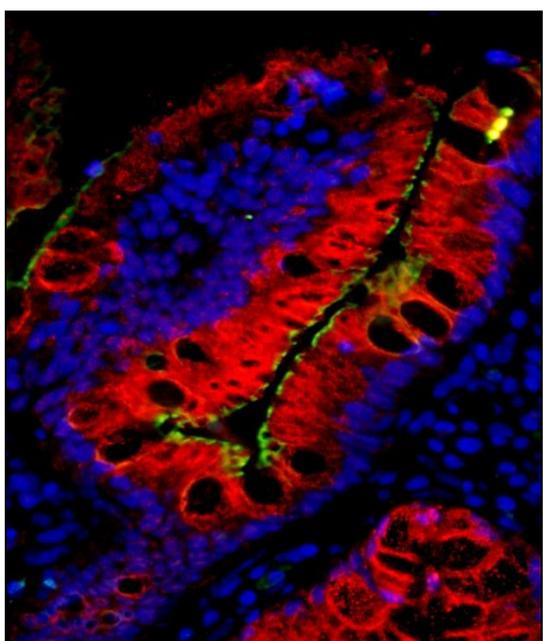


写真2 胃腸混合型腸上皮化生 緑は villin、赤は MUC5AC

● 胃と腸はどのような遺伝子で決められているのか？

胃底腺は Sox2、幽門腺は Sox2、Pdx、そして小腸／大腸は Cdx1、Cdx2 が分化制御に関与しています。胃腸混合型腸上皮化生は胃に関与する Sox2 と腸に関与する Cdx が同時発現していることが腺管分離された腸上皮化生で確かめられました。胃型胃がんでは Sox2 が、腸型胃がんでは Cdx が発現しています。

● ピロリ菌感染スナネズミ実験胃がんモデルから分かった事

(a) ピロリ菌感染のみでは胃がんは発生しない。

2年間のピロリ菌単独感染実験では腫瘍様病変が発生し、一部は胃壁を破り腹腔へ達するものも認められましたが、がん細胞のような細胞異型は認められませんでした。さらに、感染後1年および1年半で除菌すると多くの腫瘍様病変は消失（治癒）してしまいました。腫瘍様病変の本態は激しい胃炎に対する過剰再生で、ピロリ菌はイニシエーター（癌の芽を作る）ではないと考えられます。

(b) ピロリ菌は胃がん進展の強力なプロモーター

スナネズミ化学発がん胃がんモデルで、ピロリ菌を感染させますと、ピロリ菌感染は全ての種類の胃がん（高分化型腺がん、低分化型腺がん、印環細胞がん）の発生を促進させ、その感染時期が早いほど、胃炎の程度が強く、発がん促進効果も強い事が明らかとなりました。

(c) ピロリ菌のプロモーション作用を強力に増幅させる食塩

ラット実験胃がんモデルを用いて食塩は胃がんのプロモーターである事を1975年に発表しましたが、当時は、ピロリ菌の事は分かっていませんでした。そこで食塩とピロリ菌の関係を解析しました。その結果、ピロリ菌は食塩より遙かに強力な発がん促進作用を示しました。ピロリ菌感染に食塩が加わると胃がん発生率はさらに高くなり、食塩にはピロリ菌の発がん促進作用を高度に増幅させる作用が認められました。では、どのようにして食塩はピロリ菌のプロモーション作用を増幅したのでしょうか？副細胞や幽門腺細胞から分泌されるIII型粘液には感染防御機能があり、食塩はこのIII型粘液の分泌を抑制するため、胃炎の程度が進み、結果的に胃がんの発生を促進する事が明らかになりました。

(d) 除菌によるプロモーション作用の抑制

ピロリ菌の除菌の効果を検討した結果、除菌により発がん率の顕著な低下が認められ、さらに早期に除菌するほど効果的な抑制効果が認められました。

● これから

ヒト胃がんの芽をつくるイニシエーターはまだ分かっていませんが、今後、衛生環境の改善、減塩主体の食生活ならびにピロリ菌胃炎患者の除菌が実行されれば、胃がんの発生率は激減していくと予想されます。また胃型胃がんと腸型胃がんはそれぞれ特性が異なりますので、今後の抗がん剤治療の進歩に伴い抗がん剤選択の重要な指標となることが予想されます。

第91回日本病理学会 宿題報告（平成14年度日本病理学会賞）

「胃癌の発生・進展・修飾要因」