



TGACCTTGAATGAGTGCAGCGAGGTCATGACGAAC

# ラット胃・十二指腸液 逆流モデルを用いた発癌研究

滋賀医科大学病理学講座分子診断病理学部門

向所 賢一・服部 隆則・杉原 洋行

Kenichi Mukaisho

Takanori Hattori

Hiroyuki Sugihara

(准教授)

(名誉教授)

(教授)

ACTGGAACCTTAGTCCAGTCCAGTACTGCTTG

## Summary

われわれは、ラット胃・十二指腸液逆流モデルを用いて、主に Barrett 食道の発生や発癌にかかわる研究を行ってきた。Barrett 粘膜の発生には 2 通りが考えられる。十二指腸液をともなう逆流刺激が強い際に、食道扁平上皮基底層の幹細胞が円柱上皮に化生し、杯細胞を有する Barrett 粘膜が発生する場合と、逆流刺激が軽度な際に食道のびらんや潰瘍を修復するように胃噴門腺が延長して cardiac-type mucosa が発生する場合とがある。食道腺癌および食道胃接合部癌の罹患率が欧米で急増した背景には高脂肪食摂取にともなう肥満がある。肥満により腹圧の上昇や下部食道括約筋の機能低下が起こり、胃内で十二指腸液の逆流量が増加、発癌物質であるニトロソ胆汁酸が形成され、食道に逆流する。高脂肪食摂取は胆汁酸分画を変化させ、高酸状態でも沈殿しないタウリン抱合胆汁酸が増加する。このように、逆流モデルを用いた研究により、GERD に関連した Barrett 食道の発生から発癌に至る過程を考察できた。

Surgery Frontier 22(3) : 71-75, 2015

## Key Words

ラット胃・十二指腸液逆流モデル, Barrett 食道, 食道腺癌, 高脂肪食, タウリン抱合胆汁酸

### はじめに

ラットを用いた研究で、外科的な手技により、十二指腸液を食道内に逆流させることにより、発癌剤を用いなくても食道癌が発生することが報告されている<sup>1)-3)</sup>。われわれは、ラット胃・十二指腸液逆流モデル(以下、逆流モデル)を用いて、主に Barrett 食道の発生や発癌にかかわる研究を行ってきた(図 1 ~ 3)<sup>3)-6)</sup>。わが国を含むアジア諸国では、食道癌の 90% 以上が食道扁平上皮癌である。一方、欧米では白人を中心に、食道腺癌の罹患率が急激に増加しており、米国では、食道腺癌が優位である<sup>7)8)</sup>。食道腺癌の多くは、胃食道逆流症(gastroesophageal reflux disease : GERD)に関連した前癌病変と考えられている Barrett 食道を背景に発生する<sup>9)10)</sup>。高脂肪食摂取にともなう BMI の増加や、肥満による腹圧の上昇により、下部食道括約筋の機能低下が起こることが GERD や Barrett 食道の発生に関与していると

考えられる<sup>11)</sup>。本稿では、逆流モデルを用いて明らかにされた研究結果を報告するとともに、今後の癌研究における逆流モデルの有用性についても考察する。

### Barrett 食道の定義

逆流モデルを用いた発癌研究について紹介する前に、Barrett 食道の定義について説明する。わが国では、Barrett 粘膜は、“胃から連続性に伸びる円柱上皮で、腸上皮化生の有無を問わない”と定義されている<sup>12)</sup>。英国の定義でもわが国と同様に腸型杯細胞の有無は問わないとされている<sup>13)</sup>。一方、米国では“*No goblets, No Barrett's*”と言われるように、杯細胞が存在する specialized intestinal metaplasia (特殊腸上皮化生)のみを Barrett 粘膜と呼ぶ<sup>14)15)</sup>。このことは、米国では、Barrett 粘膜は前癌病変であるべきであり、杯細胞をともなわないような円柱上皮(多くは胃上皮型の Cardiac-