

氏 名 (本 籍)	周 防 正 史 (滋賀県)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 (論) 第 3 4 0 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 8 年 9 月 1 3 日
学 位 論 文 題 目	Thioprolin prevents carcinogenesis in the remnant stomach induced by duodenal reflux (残胃における十二指腸液逆流モデルでチオプリンが発癌を抑制)
審 査 委 員	主 査 教 授 岡 村 富 夫 副 査 教 授 谷 徹 副 査 教 授 佐 藤 浩

論文内容要旨

*整理番号	344	(ふりがな) 氏名	すおう まさし 周防 正史
学位論文題目	Thioprolin prevents carcinogenesis in the remnant stomach induced by duodenal reflex		
<p>種々の疾患により切除された残胃に術後数十年を経て癌が発生することが知られている。このような残胃癌は、疫学的に Billroth I 法より II 法再建後の方が多く、このことから胆汁酸を含む十二指腸液の逆流が残胃癌のリスクファクターとされてきた。残胃癌には発生場所や組織像に特徴があり、通常の胃癌とは特徴が異なっている。残胃癌の発癌に関与する原因として胆汁逆流や低酸胃液、血中高ガストリン値などがあげられてきた。一方、近年ラットを用いた実験で十二指腸液の逆流により胃癌が発生することが示唆された。胆汁を含む十二指腸液の逆流モデルで、まず promotion 作用について調べられた。この実験では、N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine(MNNG)投与前後に十二指腸液が胃内に逆流する手術が行われ、発癌率について調べられた。結果は十二指腸液を逆流させた動物において、高率に胃癌の発生が認められた。十二指腸液の逆流が promotion として作用することが判った。さらに十二指腸液の逆流が発癌の initiation であるか検討された。Kondoらは MNNG を投与しないラットに十二指腸液流入の手術を施し、術後 50~75 週に胃癌発生を確認した。また三輪らは同様の手術を行い発癌剤なしに 50 週飼育することで高率に腺癌が発生することを確認した。いずれも濃厚な十二指腸液に暴露される部位に癌を認めており、十二指腸液に initiation 作用があると結論された。我々も十二指腸液逆流モデルを作成し、胃内に発生する病変を確認した。十二指腸液の何に発がん性があるのであろうか。まず注目されたのは胆汁酸である。しかし cholic acid や taurocholic acid に promotion 作用があるものの initiation 作用は観察されなかった。一方 nitrosocholic acid や nitrosotaurocholic acid をラットに投与すると胃癌が発生した。松本はラットの残胃癌モデルで十二指腸液中の細菌に注目した。硝酸塩を還元する細菌の有無を調べ、そのような細菌の存在が示唆され、十二指腸液逆流モデルにおける発癌にもニトロソ化合物が関与していると考えられた。Correa et al.は、低酸状態の胃に増殖した細菌が食餌中の硝酸塩を亜硝酸塩に還元させ、この亜硝酸塩が十二指腸液中に豊富に存在するアミンあるいはアミドと結合</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

し、癌原性のあるニトロソ化合物が生成すると考えた。このように十二指腸液が関与する発癌では、ニトロソ化合物が関与している可能性が示唆された。ところで食道や胃内で産生されたニトロソ化合物は不安定で、非常に微量であるため、その測定が困難である。そこで、*in vivo* 及び *in vitro* でも、窒素を捕捉することが知られている Thiazolidine-4-carboxylic Acid (TPRO) が、生体内でのニトロソ化を評価する指標として用いられてきた。これは *per os* で与えると胃腸ないし血中でニトロソ化合物と反応し、N-nitrosothioprolin として尿中に排泄される。これを残胃癌実験モデルに用いると、十二指腸液中のニトロソ化合物が残胃癌発生に及ぼす影響について検討できる。今回、十二指腸液逆流モデルを作成し、これに TPRO を投与し、発癌抑制について検討した。方法：合計 41 匹の 8 週齢 Wistar rat に対して、すべての十二指腸液が胃内に逆流する手術を行った。生存した rat を食餌によって 2 群に分けた。1. control 群は正常な食餌 (CRF-1) を与えた。2. TPRO 群は 0.5% TPRO を含む食餌を与えた。術後 80 週で屠殺し胃を摘出、緩衝ホルマリンで固定後、パラフィン標本を作成した。組織学的検討は、Hematoxylin Eosin (H.E.) 染色にて行った。摘出胃は吻合部を中心に観察した。統計学的手法は Fisher's exact test を用い、 $P < 0.05$ で評価した。結果は Adenocarcinoma : Control 群 16 (76.2%) TPRO 群 1 (5.6%)、Adenoma : Control 群 21 (100%) TPRO 群 4 (22.2%)、Submucosal adenocytic proliferation : Control 群 21 (100%) TPRO 群 16 (88.9%)、Pyloric metaplasia : Control 群 21 (100%) TPRO 群 18 (100%) を認めた。Pyloric metaplasia は吻合部における粘液腺の出現である。吻合部に形成された粘液腺は増生を続け嚢胞状拡張腺管が形成される。この変化が強くなると粘膜下層まで達し大小不同の嚢胞が形成され (Submucosal adenocytic proliferation)、これは人の残胃炎に見られる gastric cystica polyposa (GCP) によく似ている。コントロール群では腺癌がラット 21 匹中 16 匹 (76.2%) に認められたが、TPRO 投与群では 1 匹 (5.6%) にのみ認めた ($P < 0.05$)。したがって TPRO は十二指腸液逆流モデルで、胃癌の発生を抑制することが判った。今回の実験で亜硝酸塩の消去剤として TPRO を使用することが N-nitroso 化合物の証明に最も感受性が高い方法であることを証明した。また、ニトロソ化合物が残胃癌の発生要因の一部である可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	344	氏名	周防 正史
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>残胃癌の原因は、胆汁を含む十二指腸液の残胃への逆流が想定されてきた。本研究は、発癌剤を使用せずに手術的に胃内に十二指腸液を逆流させる残胃癌発生モデル動物を用いて、ニトロソ基を捕捉すると考えられている Thioproline (TPRO)投与により、胃癌の発生が抑制されるか否かについて検討した。</p> <p>41匹の8週齢 Wistar rat に対して、十二指腸液が胃内に逆流する手術を施行した。対照群には正常食 (CRF-1) を、TPRO 投与群には 0.5% TPRO を含む食餌を投与し、術後 80 週目に屠殺し、胃を摘出した。組織学的検討は、H.E.染色にて行った。</p> <p>その結果、対照群では 21 匹中 16 匹 (76.2%) に腺癌を認めたが、TPRO 投与群では 1 匹 (5.6%) にのみ認めた ($P<0.05$)。TPRO が十二指腸液逆流モデルで残胃癌の発生を抑えたことにより、癌化にニトロソ化合物の産生が関与している可能性がより明らかになった。</p> <p>本研究は、残胃癌の発症機序とその治療の可能性を示唆したものであり、博士 (医学) の学位を授与するに値すると評価された。</p> <p>なお、本学位授与申請者は 2006 年 8 月 30 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められた。</p>			
(平成 18 年 8 月 30 日)			