

令和 4 年 5 月 3 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08389

研究課題名（和文）胃癌発生腺管の3D組織構築と遺伝子解析からの検討

研究課題名（英文）The study of emergence of cancerous gland in chronic gastritis through three dimensional histological structure and genetic analysis

研究代表者

八木 一芳 (Yagi, Kazuyoshi)

新潟大学・医歯学総合病院・特任教授

研究者番号：20220121

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：慢性胃炎では主細胞がMUC6細胞である幽門腺化生を形成し、さらにCDX2が発現し腸上皮化生へ移行することが判明した。一方、胃癌発生部ではMUC6腺管のCDX2陽性の部分からMUC6を保ったまま癌化していた。これは一部のMUC6腺管ではCDX2の発現により胃型の形質を有しながら癌細胞に変化すると解釈できる。胃癌の発生母地はMUC6腺管であり、CDX2が癌化への引き金になると考えた。癌部とその近傍の腸上皮化生および幽門腺化生の3か所の遺伝子解析を3病変の胃癌症例で行った。2病変では癌は幽門腺化生に由来すると考えられ、遺伝子的には腸上皮化生からの発生は否定的であり我々の推察は証明された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

H.pylori感染が慢性胃炎と胃癌発生にも強く関与していることは広く認知されている。しかしその機序が理解されていない。我々は主細胞がMUC6腺管に先祖返りし、さらにCDX2発現が癌化に関与しているという新しい理論を構築した。腸上皮化生が出現した胃から発癌することより腸上皮化生からの発癌が今も広く受け入れられている。しかし腸上皮化生からの癌の発生の考えでは実際の症例で矛盾することも多い。MUC6から癌が発生しCDX2発現がそれに関わっているという理論により、腸上皮化生が出現した胃はすでにCDX2は発現しており、癌発生リスクは高いことも説明できる。胃癌発生リスクを科学的に証明できた。

研究成果の概要（英文）：According to our investigation, the following was realized: in chronic gastritis, chief cell changed to MUC6 cell which formed pyloric gland metaplasia and furthermore changed to intestinal metaplasia in expressing of CDX2. On the other hand, cancerous cells occurred from MUC6 cells, especially in CDX2-positive cell. We supposed that cancerous cells developed from MUC6 cells by trigger of expression of CDX2. We analyzed genes of cancerous tissue, pyloric gland metaplasia and intestinal metaplasia in three cases of gastric cancer. In two of three cases, the pyloric gland metaplasia and cancer had a close relationship, whereas the intestinal metaplasia and cancer were distantly related. We thought that in these two cancers, the pyloric gland metaplasia and cancer were closely related genetically, and the intestinal metaplasia and cancer were distantly related, suggesting that these cancers did not follow the metaplasia-dysplasia-cancer sequence.

研究分野：消化器内科

キーワード：胃癌 慢性胃炎 H.pylori 腸上皮化生 MUC6 CDX2 幽門腺化生

1. 研究開始当初の背景

現在も胃癌は腸上皮化生から発生すると多くの研究者が考えている。しかし我々の検討では胃癌は腸上皮化生以外の胃底腺や幽門腺化生などさまざまな腺に取り囲まれている症例が大部分である。そこで我々は腸上皮化生から発癌するという *metaplasia-dysplasia sequence* に疑問を持った。50 例以上の胃癌症例の免疫組織を検討し、癌は幽門腺化生腺管、すなわち MUC6 腺管と連続性を持っていることがわかり新しい胃癌発生の理論構築の可能性があると考えた。

2. 研究の目的

H.pylori 感染により慢性胃炎が発生すること、また胃癌発生にも強く関与していることは広く認知されている。しかしその機序が理解されていない。それを生物学的、特に細胞レベルでの変化とその癌化への役割が解明されれば胃癌発生についてより深く理解できる。さらにその機序を解明することで近年増加している *H.pylori* 未感染胃から発生している胃癌の発症機序の研究にもつながると考えた。

3. 研究の方法

Endoscopic submucosal dissection (ESD) によって得られた胃癌組織を用い、MUC6、MUC5AC、CDX2、MUC2、CD10 などの免疫染色を施行し、胃底腺から腸上皮化生までに至る細胞レベルでの変化を解明する。その視点より胃癌発生に関与している細胞を明らかにし、癌発生の機序も解明する。その結果に基づき、レーザーマイクロダイゼクションを用いて、それぞれの細胞の遺伝子解析を行い、免疫組織で得た仮説の真実性を証明していく。

4. 研究成果

慢性胃炎の進展では、まず腺底部に存在する主細胞が MUC6 細胞に変化し、いわゆる幽門腺化生を形成していくことがわかった。これは動物実験で提唱されている Spasmodic polypeptide-expressing metaplasia (SPEM) に極めて類似していた。さらに MUC6 腺管の内腔側に CDX2 が発現し、CDX2 陽性細胞は MUC2 を産生し腸上皮化生へ移行することが判明した。このように胃底腺から萎縮粘膜に発生する幽門腺化生および腸上皮化生への移行が連続的に確認された。この法則により、極めて多彩な慢性胃炎のどの部分の組織もどのレベルの細胞の変化が生じているのかが理解できた。

ここで胃癌発生部に視点を移すと多くの粘膜内癌は MUC6 腺管が CDX2 陽性になっている部分から癌化しており、さらに MUC6 は陽性を保ったまま癌細胞に変化していた。これは「本来ならば腸上皮化生に移行するため CDX2 は発現したが、腸型転写因子の遺伝子的な方向性を無視し、腸上皮化生にはならず、MUC6 という胃型の形質を有しながら癌細胞に変化している。」と解釈できる像である。

我々は胃癌の発生母地は MUC6 腺管であり、CDX2 が癌化への引き金になると考えた。CDX2 が発生するにはさまざまな幹細胞化に必要な因子も発生するという報告より、それらがメチル化により正常に機能せず、癌化に関与していると推察した。レーザーマイクロダイゼクションを用いて、癌の部分とその近傍の腸上皮化生および幽門腺化生の 3 か所を採取し、それらの遺伝子解析を 3 病変の胃癌症例で行った。2 病変では癌は幽門腺化生に由来すると考えられる遺伝子解析の結果であり、遺伝子的には腸上皮化生からの発生は否定的であった。1 例の癌は腸上皮化生に類似し、腸上皮化生からの発生の可能性も考えられた。以上の遺伝子解析より免疫組織からの我々の推察は証明された。

現在、*H.pylori* 未感染胃から発生する胃癌が多く報告されているが、分化型癌の多くは MUC6 陽性もしくは MUC6 陽性部との連続性を認める。またその付近の主細胞が MUC6 に変化していることも多い。我々の結果にもあるように MUC6 の癌発生への関与は未感染胃から発生した胃癌にも当てはまると思われる。また未感染胃から発生した印環細胞癌は浸潤性が極めて弱いことが知られている。一方、*H.pylori* 感染胃から発生する印環細胞癌は低分化型腺癌も合併し、浸潤性が強く、予後も悪い。これらの癌の CDX2 陽性率の報告では、*H.pylori* 未感染胃の印環細胞癌は CDX2 がほとんどの症例で陰性であり、一方、*H.pylori* 感染胃の印環細胞癌は大部分が CDX2 陽性である。CDX2 が癌細胞の悪性度に影響していると考えられ、我々の癌発生における CDX2 の役割を考慮すると大変興味深い。以上より、今後、解明が必要な *H.pylori* 未感染胃から発生する胃癌の発

生機序などにも応用できる研究結果と考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yagi Kazuyoshi, Tsuchiya Atsunori, Hashimoto Satoru, Kato Taisuke, Onodera Osamu, Terai Shuji	4. 巻 なし
2. 論文標題 Pyloric-gland metaplasia may be an origin of cancer and intestinal metaplasia with possible CDX2 expression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastroenterology Report	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/gastro/goaa061	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 八木一芳、中村厚夫、寺井崇二
2. 発表標題 除菌後胃癌における表層腫瘍組織の検討
3. 学会等名 第106回消化器病学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 八木一芳
2. 発表標題 拡大内視鏡観察と組織像の一対一対応から学んだこと、そして中間帯からの胃癌発生の検討
3. 学会等名 第90回日本病理学会関東支部学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八木一芳
2. 発表標題 NBIでは除菌後胃癌は茶色に見えることが多い その原理と有用性
3. 学会等名 第15回日本消化管学会 シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八木一芳
2. 発表標題 ヘリコバクター・ピロリ感染における腸上皮化生と癌の関係の検討
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会 シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八木一芳
2. 発表標題 NBI併用拡大内視鏡における色調の有用性
3. 学会等名 第97回日本消化器内視鏡学会 パネルディスカッション
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八木一芳
2. 発表標題 除菌後胃癌における腫瘍表層部組織像の検討
3. 学会等名 第106回日本消化器病学会シンポジウム
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	寺井 崇二 (Terai Shuji) (00332809)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	橋本 哲 (Hashimoto Satoru) (10768667)	新潟大学・医歯学総合研究科・客員研究員 (13101)	
研究分担者	土屋 淳紀 (Tsuchiya Atsunori) (70464005)	新潟大学・医歯学総合病院・講師 (13101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関