



Title	迷走神経切断のイヌ胃癌および腸上皮化生の発生に及ぼす影響
Author(s)	塚原, 康生
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37442">https://hdl.handle.net/11094/37442</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【 7 】

氏 名・(本籍)	つか	はら	やす	お
	塚	原	康	生
学 位 の 種 類	医	学	博	士
学 位 記 番 号	第	9 2 3 5	号	
学位授与の日付	平 成	2 年	5 月	14 日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	迷走神経切断のイヌ胃癌および腸上皮化生の発生に及ぼす影響			
論文審査委員	(主査)			
	教 授	田 口	鐵 男	
	(副査)			
	教 授	北 村	幸 彦	教 授 松 本 圭 史

・ 論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

ラットにN-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) 水溶液を飲料水として投与することにより高率に腺胃に胃癌を発生させる方法が確立され、次いでイヌにもMNNGで胃癌を発生させられるようになった。しかし、イヌMNNG胃癌は異型性に乏しい分化型の早期癌が主で、小腸に高率に肉腫を生じて死に至るイヌが多いため、転移を伴うほどに進展した胃癌は稀にしかみられなかった。

本論文では、イヌ胃癌発生促進を目的として、MNNG投与前に選択的迷切術を施行した。迷切犬の2頭に肺と肝に血行転移を伴う進行胃癌の発生をみたことを含めて迷切術の効果を検討すると共に、同時に生じた腸上皮化生の胃癌発生における意義について検討した。

〔方法ならびに成績〕

ビーグル犬10頭と雑犬10頭(うち雌3頭)の合計20頭を各々5頭ずつの2群にわけた。非迷切群の10頭には50 $\mu$ g/mlのMNNG水溶液を生後1年から1年間飲料水として自由投与し、他方の迷切群の10頭にはMNNG投与2カ月前に選択的迷切術を施行した。経時的に胃液検査を行い、Basal Acid Output (BAO), Maximal Acid Output (MAO), Peak Acid Output (PAO)を求めた。死亡時又は衰弱時に屠殺したイヌにつき各臓器の検索を行った。胃は大弯で切開後階段状に切り出し、顕微鏡標本を作成した。H.E. 染色標本につき胃癌病巣を検索すると共に、杯細胞を有する腺管に対しPAS-AB染色, HID-AB染色, およびAlkaline Phosphatase 染色を施行した。無処置正常犬に対しても胃・十二指腸・小腸・大腸に対し前記の染色標本を作成した。今回、浸潤増殖を示す病

変のほか、浸潤増殖は明らかでないが細胞異型や構造異型が高度で癌を強く疑う病巣も癌として扱った。

迷切群の胃酸分泌はBAO、MAO、PAOのいずれも非迷切群に比して抑制されていた。

胃癌は、迷切群では有効犬8頭全例に発生をみ、1頭当たり平均5.3病巣であり、一方非迷切群では有効犬9頭中6頭にみられ、平均1.8病巣であった。リンパ管侵襲陽性の癌は、迷切群が6、非迷切群が1病巣であり、癌浸潤が漿膜に達する進行癌は、迷切群4に対し、非迷切群1病巣であった。さらにリンパ節や肝臓、肺臓への転移は、迷切群の2頭にのみ見られ、非迷切群には見られなかった。迷切群の全胃癌42病変は5mm以下の小さなⅡbやⅡc型が多い一方、比較的大きな早期Ⅰ型と、直径6cm以上にも達するボルマン2～3型の進行癌もみられた。非迷切群の全胃癌16病変はいずれも2cm以下で、Ⅰ型を除く早期胃癌各型が見られた。胃癌の組織型は、非迷切群で中分化腺癌と高分化腺癌が同程度にみられたのに対し、迷切群で高分化腺癌が最も多くみられた。胃癌の局在傾向は両群間ではほぼ類似しており、胃体上部前壁が最も多く、胃角付近にも少数ながら存在した。胃癌の存在する周辺粘膜は、固有腺が完全に消失しているか、高度の萎縮を示すものが大半を占めており、その領域を中心として腸上皮化生巣がfocalに存在した。大部分は腺管単位の小さなfocusであるが、比較的腺管数の多い腸上皮化生巣では、その腺管自体が異型性を伴っていた。迷切群で腸上皮化生巣の出現が多い傾向にあった。個体別に胃癌と腸上皮化生巣の出現数の相関をみると相関係数0.84で強い正の相関が認められた。杯細胞の粘液染色においてPAS陽性で、ABやHIDは陽性のものが多かった。しかし、無処置の正常犬でもABやHID陽性粘液が基礎粘膜にみられるため必ずしも発癌準備状態と結論はできなかった。

肉腫は非迷切群で4例に計7病巣、迷切群で6例に計10病巣の発生をみた。迷切群では4病巣は胃に発生をみたが、非迷切群ではすべて小腸にみられた。死因につながる巨大な肉腫は迷切群2例に対し非迷切群4例であった。

イヌのMNNG胃癌作成において前処置として迷走神経を切断することにより胃癌の発生促進をみた。これは迷走神経切断により運動面からMNNGの胃内停滞時間延長、胃酸分泌低下からMNNGの分解抑制と癌化細胞の脱落抑制などの発癌に有利な環境を作った結果と考えられた。またイヌの胃にも腸上皮化生の作成は可能であったが、胃癌の発生粘膜周辺に多中心性に生じ、それ自体異型性をもつ腺管であるものがあつた。発癌剤による繰り返すビルンと再生の過程でfaulty regenerationの結果、軽度の異型性をもって生じてきたものが腸上皮化生であり、異型の強いものが胃癌であろうと考えられた。しかし、腸上皮化生を母地とし胃癌が生じた証拠はみあたらなかった。

#### 〔総括〕

飲料水として1年間MNNGを投与して生じるイヌ実験胃癌は、MNNG投与前の迷走神経切断により発生の促進をみた。発生した胃癌は、1頭当たりの平均において、迷切群5.3病巣に対し非迷切群1.8病巣であった。また、進行癌は迷切群の方に多く、さらにリンパ節や肝臓・肺臓への転移は、迷切群のみに見られた。同時に生じた腸上皮化生巣数は、迷切群に多く、また個体別にみると胃癌病巣数と正の相関を認めた。腸上皮化生巣の杯細胞を有する腺管には、軽度の異型性が見られた。胃癌は体上部前壁に好発し、胃癌の存在する周辺粘膜は固有腺が完全に消失しているか、高度の萎縮を大半が占めており、その領域を

中心として腸上皮化生巣が多中心性に存在した。このように発癌剤M N N G投与前に迷走神経切断を施行することによる胃癌発生と腸上皮化生出現との間には密接な関係がみられたが、腸上皮化生から胃癌が生じた証拠はみあたらなかった。

## 論文審査の結果の要旨

犬の胃はラットと異なり極めて人の胃に近く、犬に効率よく胃癌を作れば組織発生研究のみならず治療研究のための大変有用な実験モデルとなる。本研究では犬に発癌剤N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine 投与前に胃迷切を施行して胃癌発生の促進を実証した。今までに胃迷切の胃癌発生促進効果はラットにおいてはみられるが、犬のような大動物では報告がない。また、同時に今まで存在しないとされていた犬の腸上皮化生の発生をこの実験系で見出し、さらに腸上皮化生と胃癌発生との関係について明らかにしている。

このように本研究は、胃癌発生の至適状態及び基礎粘膜状態との関係を追求していくつかの重要な新知見を得ており学位取得に位する内容である。