

ニトロソ化合物により発生したラット胃癌と腸上皮化生

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 松木, 伸夫 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7888

ニトロソ化合物により発生したラット胃癌と腸上皮化生

金沢大学医学部外科学第二講座 (主任: 宮崎逸夫教授)

松木伸夫

(昭和61年7月2日受付)

ラット腺胃に急性阻血性潰瘍を惹起させ、その結果生じた再生粘膜に、N-プロピル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (N-propyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, PNNG) を作用させることにより腸上皮化生が、N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, MNNG) を作用させることにより癌が生じることが知られている。本研究では、急性阻血性潰瘍を惹起させたラット腺胃に PNNG と MNNG の両物質を作用させることにより癌と腸上皮化生との関係を実験的に検討した。体重 200 g 前後の Wistar 系雄性ラット 60 匹を用い、3 本の動脈を結紮することにより主として幽門腺領域、一部では幽門腺領域に急性阻血性潰瘍を惹起させた。それらを以下の 3 群に分け検討した。第 1 群では、脱イオン水で PNNG を 100 mg/l 濃度に溶解し動脈結紮翌日より 20 週間投与した。第 2 群では、第 1 群と同様に PNNG を投与した後、ひき続き脱イオン水で MNNG を 50 mg/l 濃度に溶解し、20 週間投与した。第 3 群では、動脈結紮翌日より水道水を 20 週間投与し、ひき続き第 2 群と同様に 20 週間 MNNG を投与した。すべてのラットは動脈結紮後 70 週目に屠殺し、胃癌と腸上皮化生の検索に供した。胃癌の発生率は、第 1 群で 0% (0/16) であったが、第 2 群では 71% (12/17)、第 3 群では 43% (6/14) であった。3 群間における胃癌の発生率には、それぞれ $P < 0.01$ で有意差があった。TES-TAPE 法による sucrase 活性の陽性率は、第 1 群で 100% (16/16)、第 2 群で 82% (14/17)、第 3 群で 86% (12/14) であり 3 群間で有意差はなかった。腸上皮化生腺管の発生率は第 1 群 (100%, 16/16)、第 2 群 (100%, 17/17) においては第 3 群 (71%, 10/14) に比して有意に高かった ($P < 0.02$)。第 2 群、第 3 群において癌と腸上皮化生との関係を TES-TAPE 法でみると、発生した 20 個の癌のうち 3 個が周囲を腸上皮化生に囲まれており、4 個は一部腸上皮化生に近接していた。他の癌は明らかに腸上皮化生より離れて存在していた。一方、胃癌は幽門腺粘膜に分散して認められ特定の好発部位を指摘し得なかったのに対して、腸上皮化生腺管は小巣の幽門前庭部に集中していた。以上の成績は、腸上皮化生は癌発生に対して促進的に働くが、腸上皮化生そのものが前癌病変とは考えにくいことを示している。

Key words N-propyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, Experimental gastric cancer, Experimental intestinal metaplasia.

ヒト胃癌と腸上皮化生との因果関係について疫学的^{1~3)}病理組織学的^{4~6)}に、又近年生化学的な立場^{7~8)}からも数多くの検討がなされてきた。

しかしいまなお明確な結論が得られていないのが現状である。

一方、Sugimura ら⁹⁾がラットに N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, MNNG) の経口投与によって高率

に腺胃癌が発生することを報告した。これに端を発し、実験胃癌について多くの検討がなされた。しかし、その発癌過程で腸上皮化生の発生はまれであるとされている¹⁰⁾。

その後 N-プロピル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (N-propyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, PNNG) の経口投与により腸上皮化生が発生することが判明した¹¹⁾。しかし PNNG により出現した腸上皮化生は幽

Abbreviations: MNNG, N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine; PNNG, N-propyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine.

門輪近傍に限局しており¹¹⁾、胃癌との関係を追求するためには、より広範な腸上皮化生の発生が必要である。

石黒¹²⁾は、ラット胃に阻血性潰瘍を惹起させ $50\text{ mg}/\text{l}$ 濃度の MNNG を 20 週間投与することにより幽門腺領域だけでなく胃底腺領域にも高率に腺胃癌が発生することを報告している。又三輪ら¹³⁾は、石黒と同様にラット胃に阻血性潰瘍を惹起させ $100\text{ mg}/\text{l}$ 濃度の PNNG を 20 週間投与することにより腸上皮化生を示す *sucrase* 活性が、胃底腺領域を含め広範に出現することを報告している。

そこで著者は、阻血性潰瘍を惹起させたラット胃に MNNG と PNNG の両物質を投与することにより、同一胃に癌と腸上皮化生を発生させ、両者の関係について検討したので報告する。

対象および方法

I. 実験動物および飼育方法

体重 200 g 前後の Wistar 系雄性ラット（静岡実験動物農業協同組合より購入）を用いた。

飼育条件は、室温 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 湿度 $55 \pm 5\%$ に維持し、飼料には日本チャールスリバー、CRF-I 固形飼料を用いた。

II. 胃癌、腸上皮化生作製法

PNNG, MNNG にはともに岩井化学薬品株式会社製を使用し、脱イオン水で PNNG は $100\text{ mg}/\text{l}$ 、MNNG は $50\text{ mg}/\text{l}$ の濃度に溶解し、使用時まで遮光瓶に保存した。

III. 阻血性胃潰瘍の作製法

石黒¹²⁾の方法に従い、24 時間絶食後、エーテル麻酔

下に開腹し、ラット胃に分布する左胃、右胃大網、短胃の 3 本の動脈を $6 \sim 0$ 級糸にて二重結紮し、阻血性胃潰瘍を作製した（図 1）。

IV. 実験群

1. 第 1 群（胃潰瘍・PNNG 投与群）

阻血性胃潰瘍作製ラット 20 匹に翌日より 20 週間 $100\text{ mg}/\text{l}$ 濃度の PNNG を、その後水道水を *ad libitum* に投与し阻血性胃潰瘍作製より 70 週目に屠殺した。

2. 第 2 群（胃潰瘍・PNNG・MNNG 投与群）阻血性胃潰瘍作製ラット 20 匹に翌日より 20 週間 $100\text{ mg}/\text{l}$ 濃度の PNNG をひき続き 20 週間 $50\text{ mg}/\text{l}$ 濃度の MNNG を、その後水道水を *ad libitum* に投与し、阻血性胃潰瘍作製より 70 週目に屠殺した。

3. 第 3 群（胃潰瘍・水道水・MNNG 投与群）

阻血性胃潰瘍作製ラット 20 匹に翌日より 20 週間水道水を投与、その後 20 週間 $50\text{ mg}/\text{l}$ 濃度の MNNG を *ad libitum* に投与し、阻血性胃潰瘍作製より 70 週目に屠殺した。

V. TES-TAPE 法による腸上皮化生の検索

Sugimura ら¹⁴⁾の方法に従い、屠殺後ただちに胃を摘出し大嚢に沿い切開し粘膜面を損傷しないように生食水で 2 度静かに洗浄し、ガラス板に粘膜面を上に展開した。ついで 5% 蔗糖溶液を粘膜面に噴霧し、 37°C の孵卵器に 5 分間インキュベート後、尿糖測定用テステープ（塩野義製薬）を粘膜面に貼布しテステープが緑色に変化する部位を陽性とした。

VI. 病理学的検索法

TES-TAPE 法施行後 10% ホルマリンに 48~72 時間固定後、小嚢に平行に 3~5 mm 間隔に 6 枚の切片を作製し H-E, PAS, PH2.5 Alcian-blue 染色を行い組織学的検索に供した。

VII. 腸上皮化生腺管（以下、化生腺管とする）の判定基準

PAS および PH2.5 Alcian-blue 染色陽性粘液を含む杯細胞を有する腺管を化生腺管とした。

VIII. 胃癌の判定基準および記載法

癌の判定は、腺胃に肉眼的に腫瘍を認め、異型腺管が、粘膜筋板を破り粘膜下層以下に浸潤、増殖しているものとした。胃癌の記載は、胃癌取扱い規約（第 10 版）¹⁵⁾ に準じた。

IX. 統計学的処理法

各群間の比較には、カイニ乗検定を用い、 $P < 0.05$ 以下を有意と判定した。又、各群における化生腺管の個数は平均値 \pm SD で示した。

X. 有効動物匹数

有効動物匹数は、屠殺時生存ラット数とした。

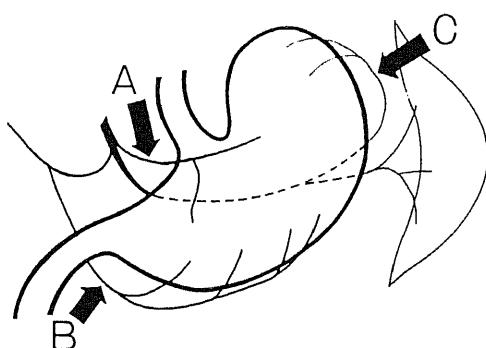


Fig. 1. Ligation of the left gastric artery (arrow A), the right gastric artery (arrow B) and the short gastric artery (arrow C) was performed to make a ischemic gastric ulcer in the glandular stomach of rat.

成績

I. 腸上皮化生の発生 (表 1)

1. TES-TAPE 法

全例に TES-TAPE 法を施行した。sucrase 活性陽性率は第 1 群では 100% (16/16), 第 2 群では 82% (14/17), 第 3 群では 86% (12/14) であり, 第 1 群でやや高く, 第 2, 第 3 群はほぼ同様の陽性率を示したが, 3 群間に有意差はなかった。sucrase 活性の出現部位, 範囲には 3 群間ににおいて特に差を認めなかった。

2. 組織学的検索

化生腺管の出現率は, 第 1 群では 100% (16/16), 第 2 群では 100% (17/17), 第 3 群では 71% (10/14) であり, 第 1 群, 第 2 群で第 3 群に比して有意に高率であった ($P < 0.05$)。

又, 化生腺管の個数でも第 1 群が 6.6 ± 3.9 個, 第 2 群が 7.6 ± 4.6 個, 第 3 群が 4.0 ± 3.7 個と, 第 1 群, 第 2 群では第 3 群に比して有意に多かった ($P < 0.02$)。

Paneth 細胞は, 第 2 群で 59% (10/17) に出現を認

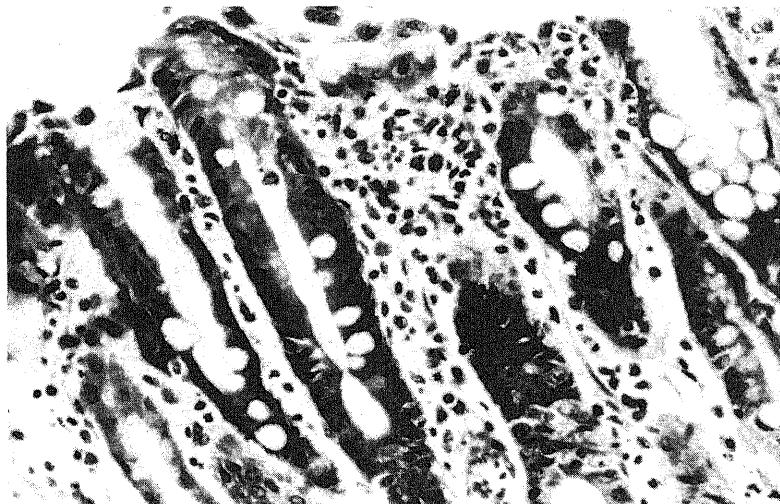


Fig. 2. Intestinal metaplasia with goblet cell. Rat in the group of "I.G.U. + PNNG". H.E. stain $\times 100$.

Table 1. Comparison of incidence of intestinal metaplasia and carcinoma in the glandular stomach of rat

Group	No. of rats	No. (%) of rats with carcinoma	No. (%) of rats with sucrase activity	Metaplastic gland		
				No. (%) of rats with metaplastic gland	Mean number of metaplastic gland	No. (%) of rats with Paneth cell
1. I.G.U.+PNNG**	16	0	16(100)	16(100)	6.6 ± 3.9	0
2. I.G.U.+PNNG+MNNG***	17	12(71)▲	14(82)	17(100)	7.6 ± 4.6	10(59)
3. I.G.U.+MNNG	14	6(43)	12(86)	10(71)	4.0 ± 3.7	2(14)

*: Ischemic gastric ulcer

**: N-propyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

***: N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

▲: Significantly different from the group of "I.G.U.+MNNG" ($p < 0.01$)

めたのに対して、第1群では0%，第3群では14%（2/14）に認めたにすぎない。

すなわち、Paneth細胞の出現率は、第2群では第1群（ $P < 0.01$ ）および第3群（ $P < 0.02$ ）に比し有意に高率であった。

化生腺管の出現状況をみると、1個のみが散在性に出現しているか2～4個が連続して出現していることが最も多かった（図2）。

しかし第1群、第2群では時に9～10個の連続する化生腺管を認めることがあった。

化生腺管の出現部位をみると、第1群、第2群、第3群で、それぞれ86%（91/106）、88%（114/129）、86%（48/56）の化生腺管が小弯2切片に集中していた。幽

門輪よりの距離でみると、第1群、第2群とも幽門輪より15mmの部位にまでほぼ連続的に化生腺管の出現を認めるのに対して、第3群ではほとんどが幽門輪より2mm以内に限局していた。

II. 胃癌の発生

1. 胃癌発生率（表1）

MNNGを投与しなかった第1群では、胃癌の発生を認めなかった。第2群の胃癌発生率は71%（12/17）であり、これは第3群の43%（6/14）に比して有意に高率であった（ $P < 0.01$ ）。

第2群の2例におのおの2個の多発癌を認めたが、他はすべて単発癌であった。

2. 占居部位

第2群、第3群とも発生した癌の多くは、幽門腺領域に認められたが、第2群で発生した胃癌14個中2個は、胃底腺領域に認められ第3群では6個中1個が胃底腺領域に認められた。又、小弯、大弯、前壁、後壁のいずれの部位にも発生しており特に好発部位を指摘することはできなかった。

3. 肉眼型

小さい癌腫では、隆起様病変として、また一見、粘膜下腫瘍を思わせる形態を示すものがあった。大きい癌腫では、中心にcraterを形成するものが多く認められた。すなわち、小さい癌腫はIIa、大きい癌腫はBorrmann 2型の形態を示すものがほとんどであった（図3）。

4. 組織型および深達度

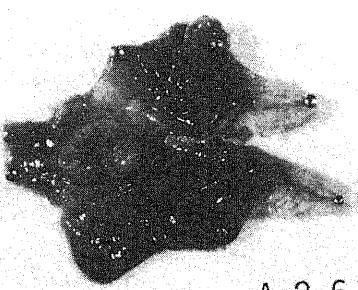


Fig. 3. Stomach of a rat in the group of "I.G.U.+PNNG+MNNG" with a cancer at the antrum.

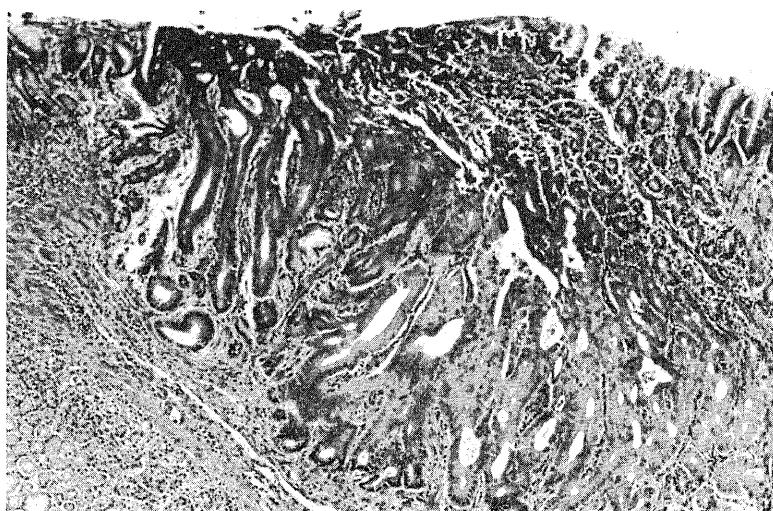


Fig. 4. Papillary adenocarcinoma invading into proper muscle layer; same rat as in Fig. 3. H. E. stain x40.

癌の組織型は、第2群、第3群ともに乳頭腺癌または管状腺癌であり、低分化腺癌、印環細胞癌は認められなかった（図4）。

深達度は、両群ともに粘膜下層または固有筋層が多く、特に第2群と第3群との間に差異は認めなかった。

III. 癌胃にみられた腸上皮化生

1. TES-TAPE法

第2群、第3群で胃癌の発生を認めたラットについて、癌発生部位と sucrase活性陽性部位との関係を検討した（図5、6）。

発生した20個の癌のうち、第2群の1個と第3群の2個の周囲にはほぼ全周性に sucrase活性を認め、第

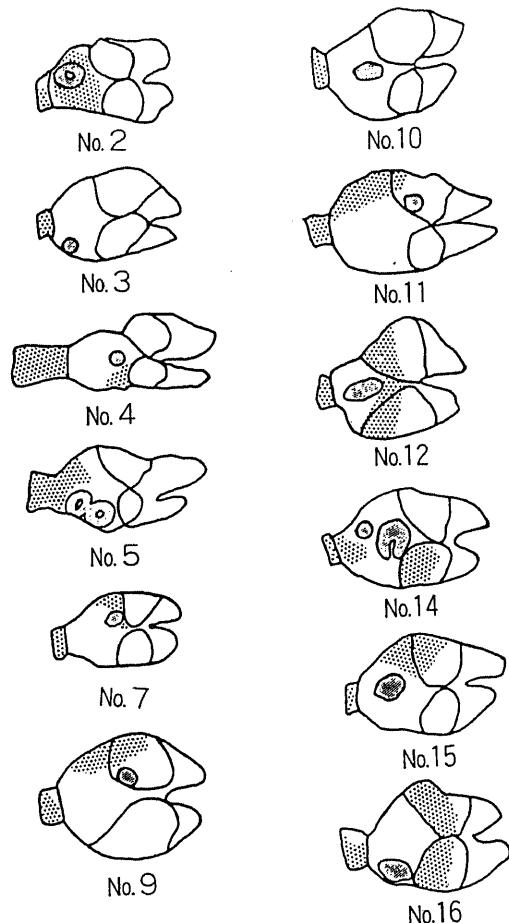


Fig. 5. Correlation between cancer in the glandular stomach of rat and the range of sucrase activity with Tes-Tape in the group "I.G.U. ± PNNG + MNNG".

■ : gastric cancer, ▨ : sucrase activity

2群の4個では一部近接して sucrase活性を認めた。他の癌は明らかに sucrase活性陽性部位より離れて存在していた。

又、癌そのものには sucrase活性は認められなかつた。

2. 組織学的検索

第2群と第3群において、癌の発生部位と組織学的な腸上皮化生を示す化生腺管の出現部位について検討した（図7、8、9、10）。

第2群における癌の分布をみると14個の癌のうち5個が小嚢線上に位置し、他は前壁に5個、後壁に4個位置していた。また14個のうち12個が幽門腺領域、2個が胃底腺領域に位置していた。すなわち癌は幽門腺領域に発生しやすい傾向は認められたが、幽門腺領域中では特に好発部位を指摘することはできなかつた。また、幽門輪からの距離でみると、幽横輪より2mm以内には1個の癌を認めるのみであった。

一方、化生腺管の分布は、上述したように小嚢2切片上に全化生腺管の88% (114/129) が出現しており、小嚢2切片に出現した化生腺管の75% (86/114) の化生腺管は幽門輪より2mm以内に認められた。

また第3群では第2群に比して化生腺管の出現頻度は低いものの、やはり第2群と同様に小嚢線上、幽門輪より2mm以内に大多数の化生腺管が出現していた。それに比して癌発生部位には特定の傾向は認められなかつた。

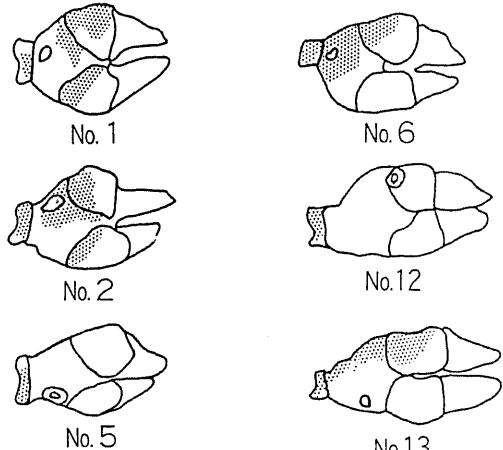


Fig. 6. Correlation between cancer in the glandular stomach of rat and the range of sucrase activity with Tes-Tape in the group "I.G.U. + MNNG".

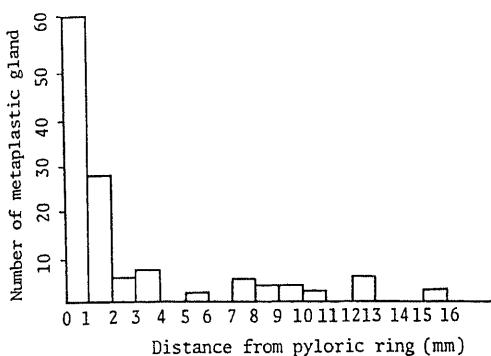


Fig. 7. Number and distance from pyloric ring of metaplastic gland in the group "I.G.U.+PNNG+MNNG".

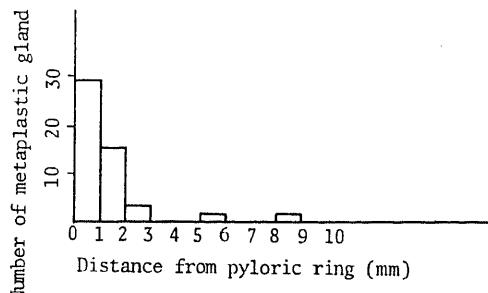


Fig. 9. Number and distance from pyloric ring of metaplastic gland in the group "I.G.U.+MNNG".

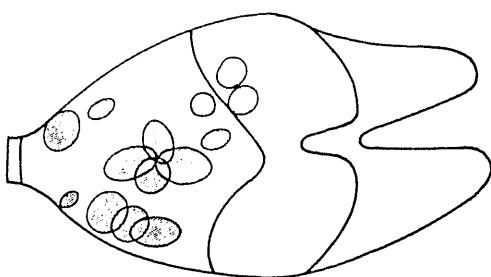


Fig. 8. Distribution of the cancer in the glandular stomach of rats in the group "I.G.U.+MNNG".

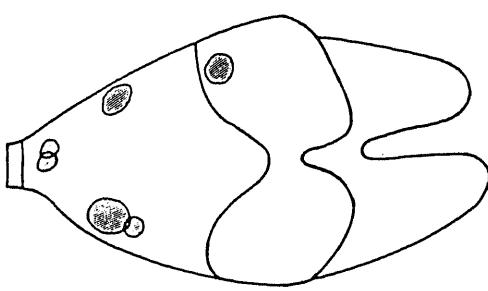


Fig. 10. Distribution of the cancer in the glandular stomach of rats in the group "I.G.U.+PNNG+MNNG".

すなわち癌好発部位は特定できないのに対して、化生腺管の出現は、小嚢線上の幽門輪近傍に好発しており、癌と化生腺管との位置関係については、一定の傾向は認められなかった。

また、第2群、第3群の少数例について癌中に杯細胞を認めた。杯細胞を認めた癌は比較的深達度が深く、腫瘍径の大きいものであった。

考 察

胃癌の発生母地として腸上皮化生が注目されて久しい。Quensel¹⁶⁾はヒト胃癌の中に小皮縁をみいだし、そのことから腸上皮化生が胃癌の発生母地であると結論した。Jarvi¹⁷⁾らも検索したヒト胃癌症例の半数においてその癌細胞に小皮縁を、また1/3に酸性粘液物質を認め、Quensel¹⁶⁾と同様これらの発生母地を腸上皮化生に求めた。Morson⁴⁾は、107例と胃癌のうち腸タイプの上皮から発生したと思われる胃癌5例を記載し、胃癌の約30%が胃粘膜の腸上皮化生領域から発生し

たと考え、胃癌のなかには腸上皮化生から起こるものがあることを示唆した。同様にLev¹⁸⁾はヒト胃癌の粘液組織学的所見から腸上皮化生は発癌母地として重要であることを強調している。またNagayoら¹⁹⁾は、早期胃癌の臨床病理学的研究において、胃癌組織型と胃粘膜の腸上皮化生の程度を比較し、一般に粘液細胞性腺癌の非癌部粘膜では腸上皮化生が軽度で、管状腺癌の場合では著明であると述べ、発癌母地としての腸上皮化生の重要性を指摘している。

しかしWattenberg²⁰⁾は20例のヒト胃癌中7例にアミノプロチダーゼ活性を認めたが、彼は、これをもって直ちに腸上皮化生由来の癌とは断定せず、癌からの腸上皮への化生の可能性を残し、いずれとも決め難いと結論した。またPlanteydtら²¹⁾、およびStemmermanら⁶⁾は組織化学的に、Migら²²⁾、およびGoldmanら²³⁾は電子顕微鏡学的に胃癌細胞と腸上皮化生上皮との比較を行い、癌の腸上皮分化説を支持する見解を明らかにしている。また中村ら²⁴⁾は、胃癌を2つの異なる

型に分けて検討し、未分化型は胃の固有粘膜を、一方分化型は胃の腸上皮化生粘膜を母地として発生するとして述べている。

以上のように胃癌と腸上皮化生については多くの業績はあるものの、いまだに一定の見解に達っていないのが現状である。すなわち、腸上皮類似の胃癌が存在するという事実に対し、その癌が腸上皮化生由来のものであるのか、癌化後に腸上皮化生化した結果であるのかという2つの推論が対立している。また癌とその周囲非癌部の腸上皮化生との関係においては、腸上皮化生粘膜が癌の発生母地であるとする Pre-cancerous change²⁵⁾と、発癌刺激そのものによる副作用であるとする Paracancerous change²⁶⁾との説が対立し今日に至っている。

一方、実験的には Sugimura ら⁹⁾により MNNG の経口投与によりラット腺胃に高率に癌が発生することが報告されて以来、種々の検討が行われたが、MNNG により発生した胃癌では腸上皮化生はまれであった。その後 MNNG の同族体である PNNG の経口投与により高率に腸上皮化生が、ラット腺胃に出現することが報告されたが、出現部位が幽門腺領域のしかも幽門輪近傍に限局していたため癌との関係を追求するモデルとしてはなお不十分であった。

また経口投与以外の方法として Capoferro²⁷⁾は、モルモットの胃部に X 線照射を行うと sucrase 活性と腸型腺窓、すなわち腸上皮化生が生じることを報告している。Watanabe ら²⁸⁾もラットに X 線照射を行い、ある程度広範な組織学的腸上皮化生の作製に成功しているが、その後 MNNG を投与しても発癌は認められなかつたと述べている²⁹⁾。

以上のように、癌と腸上皮化生との関係を実験的に追求し得た報告はいまだない。

そこで著者は、三輪¹³⁾、山岸³⁰⁾の行った一連の実験結果に注目した。すなわち彼らは、ラット胃に血管結紮による阻血性潰瘍を惹起させ、PNNG を投与したところ、50 週屠殺時には化生腺管はわずか 18 匹中 2 匹 (11%) にしか認めなかつたが、腸上皮化生を示す sucrase 活性は 80% に認め、さらに 70 週屠殺時には化生腺管は 50% に、sucrase 活性は全例、100% に認めたと述べている。このことは腸上皮化生の出現には、いくつかの段階があることを示しているのかもしれない。すなわち、まず胃上皮の酵素学的变化が起こり、ついで経時に組織学的变化へと移行するという可能性がある。

しかし酵素学的な変化を示す胃上皮と、組織学的変化を示す胃上皮は、まったく独立した別個のものである可能性もなお否定しきれない。いずれにしても、ラッ

ト胃に阻血性潰瘍を惹起させ PNNG を投与するという三輪らの方法により、組織学的腸上皮化生が幽門輪近傍だけでなく広範に出現し、また酵素学的腸上皮化生を示す sucrase 活性の広範な出現が惹起されたことが示された。この三輪らの方法により得られた実験的腸上皮化生は、ヒトでみられた腸上皮化生のモデルとしてはなお不十分といわざるを得ないが、発癌と腸上皮化生との関係を追求する実験モデルとしては現時点でも最も優れている。

そこで著者は、三輪らの方法に従い腸上皮化生を惹起させ、発癌剤である MNNG を付加し腸上皮化生の発癌におよぼす影響について検討を行ったわけである。

その結果、発癌率をみると PNNG を付加した、すなわち腸上皮化生の発生処置を施した群では 71%、しなかつた群では 43% であり、両群間で有意差があった ($P < 0.01$)。すなわち腸上皮化生の発生処置を施した方が発癌しやすいことが判明した (表 1)。

しかし、腸上皮化生そのものが発癌母地となるために発癌率に差を生じたのか、腸上皮化生が発生したために変化した胃内環境が発癌に有利であったのかは、発癌率からのみでは結論できない。そこで本報ではこの両群に生じた back ground としての腸上皮化生を酵素学的な sucrase 活性と組織学的な化生腺管の両面により検討した。sucrase 活性の陽性率、分布には、両群に特に差を認めなかつた (表 1)。

しかし化生腺管の出現率は、腸上皮化生の発生処置をした群で高く、個数も多かつた (表 1)。このことは、あたかも生じた化生腺管が発癌母地となつたために発癌率に有意の差を生じたかのごとく解される。しかし、さらに詳細に化生腺管の出現部位および発癌の部位を両群で検討してみると、化生腺管の出現部位には両群とも特徴的なパターンが認められた。すなわち出現した化生腺管の 85% 以上が小巣に集中しており、かつ幽門輪より 2~3 mm 以内に高頻度であったことである (図 7, 9,)。それに対して発癌部位は、小巣、幽門輪近傍に多いということではなく一定の好発部位を指摘することができなかつた (図 8, 10)。

このことは化生腺管の出現と癌の発生とは、まったく何の因果関係もなく独立して生じると解する方が妥当なことを示している。

また sucrase 活性陽性部位と癌発生部位との間に、図 5, 6 で示したように位置的相関関係は認められなかつた。

すなわち酵素学的な面からも、組織学的な面からも腸上皮化生が発癌母地となつたため両群間の発癌率に差を生じたのではないことが明らかになつた。

両群間の発癌率に差を生じた理由としては、腸上皮

化生の発生処置を施すことにより発癌に有利な胃内環境が形成されたものと考えられるが、どのような胃内環境であるのかは、さらに検討が必要である。

結論

胃癌と腸上皮化生の関係を追求するために広範な実験的腸上皮化生を発生させ、これに MNNG を投与してラット胃に腸上皮化生と癌を作製し、両者の関係について検討し、以下の成績を得た。

1. 胃癌発生率は、胃潰瘍・PNNG 投与群に MNNG を投与した群 (71%) においては、PNNG を投与しなかった胃潰瘍・水道水・MNNG 投与群 (43%) に比して有意に高かった ($P < 0.01$)。

2. 胃潰瘍・PNNG・MNNG 投与群、胃潰瘍・水道水・MNNG 投与群で出現した癌の発生部位と sucrase 活性陽性部位との間に位置的相関関係は認められなかった。

3. 胃潰瘍・PNNG・MNNG 投与群および胃潰瘍・水道水・MNNG 投与群では、化生腺管は小彎線領域の幽門輪近傍に集中していたのに対して、癌の発生部位は散在しており特に癌の好発部位は認めなかった。

以上の成績は、腸上皮化生は癌発生に対して促進的に働くが、腸上皮化生そのものが前癌病変とは考えにくいことを示している。

謝辞

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜わった宮崎逸夫教授に心からの謝意を表します。

また終始、御指導、御教示を頂いた三輪晃一助教授に深く感謝致します。

本論文の要旨の一部は、第 40, 41 回癌学会、第 82, 83 回外科学会総会において発表した。

文献

- 1) Correa, P., Cuello, C. & Dugue, E.: Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombia migrants. *J. Natl. Cancer Inst.*, **44**, 297-306 (1970).
- 2) Haenszel, W., Correa, P., Cuello, C., Guzman, N., Burbano, L. C., Lores, H. & Munoz, J.: Gastric cancer in Colombia. II. Case control epidemiologic study of precursor lesions. *J. Natl. Cancer Inst.*, **57**, 1021-1026 (1976).
- 3) Corre, P., Cuello, C., Dugue, E., Burbano, L. C., Garcia, F. T., Bolanos, O., Brown, C. & Haenszel, W.: Gastric cancer in Colombia. III. Natural history of precursor lesions. *J. Natl. Cancer Inst.*, **57**, 1027-1035 (1976).
- 4) Morson, B. C.: Carcinoma arising from areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Brit. J. Cancer*, **9**, 377-385 (1955).
- 5) 長与健夫・沢田幸弁・丸山邦夫・横山秀吉・駒越喬貞: 表層拡大型早期胃癌の組織学的研究. *日病会誌*, **48**, 29-49 (1959).
- 6) Stemmermann, G. N. & Hayashi, T.: Intestinal metaplasia of the gastric mucosa: A gross and microscopic study of its distribution in various disease states. *J. Natl. Cancer Inst.*, **41**, 627-634 (1968).
- 7) Kawachi, T., Kurisu, M., Numanyu, N., Sasajima, K., Sano, T. & Sugimura, T.: Precancerous changes in the stomach. *Cancer Res.*, **36**, 2673-2677 (1976).
- 8) Nakahara, K.: Special features of intestinal metaplasia and its relation to early gastric carcinoma in man: Observation by method in which leucine aminopeptidase activity is used. *J. Natl. Cancer Inst.*, **61**, 693-702 (1978).
- 9) Sugimura, T. & Fujimura, S.: Tumor production in the glandular stomach and alimentary tract of the rat by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Nature*, **216**, 943-944 (1967).
- 10) Saito, T., Inokuchi, K., Takayama, S. & Sugimura, T.: Sequential morphological changes in N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine carcinogenesis in the glandular stomach of rats. *J. Natl. Cancer Inst.*, **44**, 769-783 (1970).
- 11) 笹島耕二: N-プロビル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (PNNG) による実験的腸上皮化生の作成. *日消病会誌*, **76**, 50-53 (1979).
- 12) 石黒信彦: 潰瘍癌及び腸上皮化生の発生に関する実験的研究. *十全医会誌*, **88**, 831-848 (1979).
- 13) 三輪晃一・山岸 满・宮崎逸夫: 腸上皮化生の実験的研究. *医学のあゆみ*, **120**, 1129-1131 (1982).
- 14) Sugimura, T., Kawachi, T., Kogure, K., Tanaka, N., Kazama, S. & Koyama, Y.: A novel method for detecting intestinal metaplasia of the stomach with Tes-Tape. *Gann*, **62**, 237 (1971).
- 15) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約, 第 10 版, 東京, 金原出版, 1979.
- 16) Quensel, U.: Über das Vorkommen von Zellen mit Flimmerbw. Bürstenbesatz in Magenkarcinomen. *Beitr. path. Anat. allg. path.*, **69**, 474-488 (1921).
- 17) Jarvi, O. & Lauren, P.: On the role of

- heterotopias of the intestinal epithelium in the pathogenesis of gastric cancer. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, **29**, 26-44 (1951).
- 18) Lev, P.: The mucin histochemistry of normal and neoplastic gastric mucosa. *Lab. Invest.*, **14**, 2080-2100 (1965).
- 19) Nagayo, T. & Komagoe, T.: Histological studies of gastric mucosal cancer with special reference to relationship of histological pictures between the mucosal cancer and the cancer-bearing gastric mucosa. *Gann*, **52**, 109-119 (1961).
- 20) Wattenberg, L. W.: Histochemical study of aminopeptidase in metaplasia and carcinoma of the stomach. *Arch. Path.*, **67**, 281-286 (1959).
- 21) Planteydt, H. T. & Willighagen, R. G. J.: Enzyme histochemistry of gastric carcinoma. *J. Path.*, **90**, 393-398 (1965).
- 22) Ming, S. C., Goldman, H. & Freiman, D. G.: Intestinal metaplasia and histogenesis of carcinoma in human stomach. *Cancer*, **20**, 1418-1429 (1967).
- 23) Goldman, H. & Ming, S. C.: Fine structure of intestinal metaplasia and adenocarcinoma of the human stomach. *Lab. Invest.*, **18**, 203-210 (1968).
- 24) 中村恭一・菅野晴夫・高木国夫・熊倉賢二: 胃癌の組織発生—原発性微小胃癌を中心とした胃癌の光頭・電頭的ならびに統計的研究—. *癌の臨床*, **15**, 627-647 (1969).
- 25) 太田邦夫: 前癌状態. *最新医学*, **13**, 3058-3062 (1958).
- 26) 今井環: 慢性胃炎と胃癌の問題—病理学者の立場から—. *総合臨床*, **9**, 1189-1194 (1960).
- 27) Capoferro, R.: Intestinal metaplasia in experimental atrophic gastritis. Sucrase activity in the gastric mucosa of guinea-pigs after stomach irradiation. *Scand. J. Gastroenterology*, **7**, 711-712 (1972).
- 28) Watanabe, H.: Experimentally induced intestinal metaplasia in Wistar rats by X-ray irradiation. *Gastroenterology*, **75**, 796-799 (1978).
- 29) 渡辺敷光: 胃の腸上皮化生の実験的作成 (II)・胃の腸上皮化生, 135 頁-142 頁, 東京, 医学図書出版, 1981.
- 30) 山岸 満: ラット腺胃の阻血性潰瘍における N-propyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine 投与による腸上皮化生発生の実験的研究. *十全医会誌*, **93**, 304-315 (1984).

Cancer and Intestinal Metaplasia Induced by N-Nitroso Compounds in the Glandular Stomach of Rat Nobuo Matsuki, Department of Surgery (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920-J. Juzen Med. Soc., **95**, 654-663 (1986)

Key words: N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, N-propyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, experimental gastric cancer, experimental intestinal metaplasia.

Abstract

Previous studies in our laboratory have revealed that MNNG (N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine) and PNNG (N-propyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine) act easily upon the regenerative epithelium provoked by acute ischemic gastric ulcer and form mainly cancer and intestinal metaplasia, respectively. The present study was undertaken to evaluate experimentally whether intestinal metaplasia affects gastric carcinogenesis. A total of 60 Wistar strain male rats weighing approximately 200 g were used. Acute ischemic gastric ulcer which occurred mainly in the fundic area and partly in the antral area was induced by the ligation of three gastric vessels. Then the animals were divided into three groups. In Group I, the rats were given deionized water containing PNNG at the concentration of 100 mg/l for 20 weeks after the operation. The rats in Group II were treated the same as those in Group I, and then given deionized water containing MNNG at the concentration of 50 mg/l for the subsequent 20 weeks. In the rats in Group III, tap water was administered for 20 weeks postoperatively, and MNNG in deionized water at the same concentration as Group II was given for the subsequent 20 weeks. All of the animals were

sacrificed at the 70 th week after the beginning of the experiment, and examined for the occurrence of gastric cancer and intestinal metaplasia. Gastric cancers developed in twelve (71%) of the rats in Group II and six (43%) of the rats in Group III, but none developed in 16 rats of Group I . There were significant differences in the incidence of cancers among the three groups ($p<0.01$). Intestinal metaplasia showing positive sucrase activity by TES-TAPE was found in all rats (100%) of Group I , 14 rats (82%) of Group II, and 12 rats (86%) of Group III. Intestinal metaplastic glands were observed in all rats (100%) of Groups I and II, and 10 rats (71%) of Group III. The differences in the incidence of intestinal metaplastic glands between Groups I and II, and Group III ($p<0.02$) was significant. As to the relationship between the site of cancer and intestinal metaplasia by TES-TAPE method among Groups II and III, 13 out of 20 cancers were apars from intestinal metaplasia, three were surrounded by intestinal metaplasia. Gastric cancer occred disperserd in the pyloric mucosa, whereas most of metaplastic glands were observed in the prepyloric area on the lesser curvature. These results indicate that intestinal metaplasia promotes the occurrence of gastric cancer, but per se have no relation with precancerous lesion.