

## 私の大学院での研究テーマ

### 食道への胃十二指腸液の逆流と発癌

胆汁逆流の原因は、胃と十二指腸の間、および食道と胃の間にある弁の機能不全です。胆汁が過剰に存在すると、胃粘膜および食道粘膜が刺激され炎症を起こします。続く主な症状は、腹部上部の痛み、胸やけ、などです。胆汁逆流は、十二指腸から胃、さらに重症の場合には食道への胆汁の上昇です。胆汁逆流と胃食道逆流は2つの異なる病理学的状態ではありますが、引き起こされる症状は非常に類似しており、しばしば区別がつきません。さらに、両方の種類の逆流が同じ個人に存在することは珍しくありません。十二指腸と胃を繋ぐ部分は、「幽門（ゆうもん）」と呼ばれる調節弁によって胃から隔てられて、摂取された食物は胃から十二指腸へ一方通行で輸送されることが本来の姿です。また、胃と食道を繋ぐ部分を「噴門（ふんもん）」と呼び、下部食道括約筋の力で、摂取された食物は食道から胃へ一方通行で輸送されるのが、ここでも本来の姿です。しかし、食習慣であったり慢性の消化器疾患の経過が進むことで、一方向性の食物の流れが阻害されたり、局在性である消化液の逆流がおこることは、臨床的によくみられる症状です。そして、胃液や十二指腸液の逆流が生じると、年月を経て胃や食道の粘膜が腸の粘膜に置き換わり（腸上皮化生）、一部のケースで、この化生した粘膜が発癌してくる現象も消化器疾患の領域ではよく知られている経過であります。

大学院生としての私に、当時の主任教授より与えられた研究テーマは、次の内容でした。実験動物の手術モデルを通して、逆流性食道炎から食道上皮の腸上皮化生の経過追跡をすること。腸上皮化生を発生母地とした発癌に至るまでの組織発生の経過を病理組織学的に説明すること。この発癌における発症要因である物質の阻害剤を加えた配合飼料を実験動物に与えて、発癌抑制実験を行うことでした。

### 胆汁を含む十二指腸液が胃へ逆流すると胃内でどのような変化が起こりうるのか

胆汁には、亜硝酸塩が含まれています。亜硝酸塩単独での発癌作用は弱いのです。しかし胆汁を含む十二指腸液が胃へ逆流し、胃内部が弱酸性の環境となった場合、胃内部には細菌叢が形成され、亜硝酸は、細菌の発酵作用で形成されたアミン類と結合し、ニトロソ化合物と呼ばれる強力な発癌剤となるわけです。

### 逆流性食道炎から食道上皮の腸上皮化生を発生母地とした発癌

動物実験モデルでの経過でも、胆汁を含む十二指腸液が食道へ逆流が続くと胆汁を含む十二指腸液が胃や食道粘膜上皮にさらされます。胃粘膜や食道上皮粘膜下に腺上皮が芽吹き、さらに腸上皮化生へと進みます。そして、一定の割合で腸上皮化生を起こした粘膜で発癌が見られます。

## チオプロリン配合飼料を用いた食道発癌の抑制実験

チオプロリンは、亜硝酸塩がニトロソ化合物へと変性する過程を阻害します。亜硝酸とアミン類との結合率に比べ、チオプロリンは 1,000 倍の結合率ともいわれています。亜硝酸とチオプロリンとの結合で、ニトロソチオプロリンを形成し亜硝酸塩を無害化します。前に記した実験動物にチオプロリン配合飼料を与えると、かなりの確率で発癌が抑制されます。

## さいごに

胆汁を含む十二指腸液の逆流は、上部消化管の発癌因子となり得ること。胃内部で亜硝酸は、細菌由来のアミン類と結合し、発癌作用を発現する説を支持すること。チオプロリンの投与は、亜硝酸塩とアミン類との結合を阻害し、癌化の軽減に寄与することなどが本研究で説明できました。難しい内容はかなり割愛いたしましたが、これらが、私の学位論文の要旨です。

チオプロリンという物質は、乳酸菌などの細菌での産生することが知られています。食品に含有する、ホルムアルデヒドとシステインが、加熱処理を行うことでも、チオプロリンは生成されます。鱈や野菜の蕪などに多く含まれます。

ヒトは、様々な病態を抱えながらも生きているわけですが、癌にかかるヒト、かからないヒトがおられます。発癌の原因には遺伝、環境、嗜好品などさまざまな要因が存在するわけですが、食習慣も発癌予防に一役かっていることが示唆される研究テーマでもありました。

かつて胃内部に、細菌は存在しないとされていた時代がありました。現在では、ピロリ菌は胃粘膜に感染し胃癌の原因になるともいわれていますし、ピロリ菌の除菌療法は、医学の領域ではスタンダードな療法であります。

また、消化性潰瘍の治療薬として H2 ブロッカーやプロトンポンプインヒビターと呼ばれる胃酸分泌を抑制する治療薬の登場で、胃内部の pH 上昇に伴う細菌増加のリスクは、この 40 年程で大きく変化しています。最近では、H2 ブロッカーと呼ばれる治療薬カテゴリーの中のラニチジンという薬剤の化合物中に、亜硝酸塩を有することが問題視されました。これが発端となりラニチジンは、長期の市場販売実績があったにも関わらず、市場撤退となりました。

亜硝酸への強力な結合力を持つチオプロリンが、消化器発癌を予防する観点から、もっと注目されてもよいと思うのは、ごく一部の研究者だけのものではなかったのかと時折懐古されます。