

# 足立 智彦 論文内容の要旨

主 論 文

## Bile-Reflux into the Pancreatic Ducts is Associated with the Development of Intraductal Papillary Carcinoma in Hamsters

胆汁の膵管内逆流と膵管内発癌に関する研究  
～ハムスターモデルを用いた検討～

足立 智彦、田島 義証、黒木 保、三島 壮太、  
北里 周、福田 颯三、堤 竜二、兼松 隆之

(Journal of Surgical Research・136 巻1号、106-111、2006年)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻

(主任指導教員：兼松 隆之 教授)

### 【緒 言】

膵胆管合流異常（以下 PBM）とは、膵管と胆管が十二指腸壁外で合流する解剖学的異常で、十二指腸乳頭部の Oddi 括約筋がその機能を果たさず、膵液と胆汁の相互逆流が生じると考えられている。通常、膵管内圧は胆道内圧よりも高く、PBM では膵液の胆道内逆流が惹起される。その結果、活性化膵酵素により胆道上皮が慢性刺激を受け、胆道癌が高率に発生するとされている。我々はハムスターPBM モデルを作成し (Tajima Y et al. Jpn J Cancer Res 1994;85:780)、PBM と胆道発癌との関連性を *in vivo* で立証すると共に、胆道発癌機構の解明や化学発癌予防実験に関する一連の実験的検討を行ってきた。

一方、PBM において、摂食後や慢性的な胆汁鬱滞を併せ持つ場合、膵管内への胆汁逆流が起こり得るとされている。実際、PBM と膵疾患の関連については、高アマミラーゼ血症や反復性膵炎等が報告されている。膵発癌との関連性については指摘されていなかったが、我々が PBM 合併膵癌症例を経験した際に臨床報告例を集積したところ、興味深いことにその組織型の約 30%は膵管内乳頭粘液性腺癌 (Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm; IPMN) であった。一般的に、膵癌全体に占める IPMN の割合は約 3%とされており、この検索結果は、PBM と IPMN の関連性を示唆するものである。

そこで今回、ハムスター膵管内胆汁逆流モデルを作成し、膵管内への胆汁逆流が膵発癌に及ぼす影響を検討した。

### 【対象と方法】

7週齢 Syrian golden hamster を用い、膵管内胆汁逆流が起こり得る下部共通管結紮離断+胆嚢十二指腸吻合 (A 群)、膵管内胆汁逆流が起こり得ない上部共通管結紮離断+胆嚢十二指腸吻合 (B 群)、及び単開腹 (C 群) の3群を作成した。

1: 膵管内胆汁逆流の証明

術後 4 週で再開腹 (各群: n=4)。胆汁排泄性色素(インドシアニングリーン溶液)を門脈内に注入し、30 分後に膵臓の状態を検討した。

2: 主膵管上皮の細胞増殖能の検討

術後 20 週に剖検 (各群: n=10) し、主膵管上皮の Proliferating Cell Nuclear Antigen-Labeling Index (PCNA-LI)を測定した。

3: 膵発癌実験

モデル作成後 (A 群: n=22、B 群: n=24、C 群: n=21)、膵発癌物質 N-nitrosobis(2-oxopropyl) amine(BOP)を術後 4 週より 10mg/kg/body で連続 9 週皮下投与。術後 20 週に剖検し、膵癌の発生頻度、組織学的差異、及び Proliferating Cell Nuclear Antigen-Labeling Index (PCNA-LI) を検討した。

【結 果】

- 1: B 及び C 群では主膵管の緑染を認めなかった。一方、A 群の全例で、主膵管および分枝膵管の緑染を認め、胆汁の膵管内逆流が確認された。
- 2: 主膵管上皮の PCNA-LI は A 群  $3.8 \pm 1.1\%$ 、B 群  $0.8 \pm 0.6\%$ 、C 群  $1.1 \pm 0.5\%$  であり、A 群では膵管上皮細胞回転の有意な亢進を認めた ( $p < 0.01$ )。
- 3: 膵癌発生率は A 群 95%(21/22)・B 群 88%(21/24)・C 群 90%(19/21)で有意差を認めなかった。誘発腫瘍の組織型は、末梢膵管由来とされる管状腺癌、乳頭腺癌、嚢胞腺癌、及び主膵管由来である膵管内乳頭腺癌 (以下 IPC) に大別され、前3者の発生率に群間差を認めなかったが、IPC は A 群 77%、B 群 29%、C 群 30%と、A 群で有意に発生していた ( $p < 0.01$ )。発生した腫瘍の PCNA-LI は、管状腺癌  $59.2 \pm 9.1\%$ 、乳頭腺癌  $55.6 \pm 8.7\%$  に比べ、嚢胞腺癌  $33.2 \pm 9.8\%$ 、IPC  $37.5 \pm 9.2\%$  であり、IPC では有意に低値を示した ( $P < 0.01$ )。

【考 察】

PBM における高率な胆道発癌の要因として膵液の胆管内逆流が重要であることは以前より指摘されていた。今回我々は、PBM と膵 IPC の関連性についてハムスターモデルを用いた実験的検討を行い、胆汁の膵管内逆流により IPC が主膵管内に高率に発生することを明らかにした。その発癌機序として、本ハムスターモデルにおける膵管上皮の PCNA-LI が高値であったことから、胆汁逆流に伴う膵管上皮の細胞回転亢進が一因であることが示唆された。本ハムスターモデルに誘発された IPC には、1)主膵管や一次分枝膵管などの大膵管に好発、2)乳頭状増殖および膵管内進展、3)低悪性度病変、等の特徴を認めた。これらはヒト IPMN の特徴と非常に類似していた。

以上の結果から、PBM では胆道癌のみならず、IPC の発生を念頭に置いた膵胆道系の検索が必要と考えられた。また、本ハムスターモデルはヒト膵 IPMN の基礎研究に有用と思われた。