

氏 名 (本籍) やま だ しゅう じ
山 田 修 司

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 6 0 5 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 5 9 年 9 月 5 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 5 2 年 3 月
新潟大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 Immunohistochemical Localization of Brain -
Gut Hormones in Gastric Carcinoma with
relation to argyrophil cells.
(胃癌組織中の好銀細胞と脳・消化管ホルモンの
免疫組織化学的局在に関する研究)

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 笹 野 伸 昭 教 授 森 富

教 授 京 極 方 久

論文内容要旨

1. 緒 言

胃癌組織中に好銀性細胞や銀還元性細胞が出現して来ることは以前から注目されている。これらの銀反応陽性細胞が正常消化管粘膜内のものと同じく内分泌細胞であるとすれば、特定のアミノないしポリペプチドホルモンが検出されるはずである。そこで私どもは胃癌に酵素抗体法による免疫染色を施し、癌組織中の内分泌細胞の脳・消化管ホルモン産生、銀反応陽性細胞とペプチドホルモン産生細胞との関係を、内分泌細胞腫瘍として知られている胃カルチノイドの場合と比較し追求した。

2. 研究材料および方法

早期胃癌 13 例，進行胃癌 71 例，および胃カルチノイド 3 例の計 87 の手術症例を対照とした。これらの症例にはホルモン産生による異常症状は認められなかった。標本は症例によって 1 ないし数か所の部位から切り出された。固定は 10%ホルマリン液のほか，Zamboni 液又は Bouin 液あるいは 4%パラホルムアルデヒド液を用いた。パラフィン切片に，ヘマトキシリン・エオジン染色のほか，好銀反応として Grimelius 染色，銀還元反応として Fontana-Masson 染色を用いた。検索した脳・消化管ホルモンは，gastrin, motilin, glicentin, somatostatin, α -および β -endorphin, VIP, ADH の 8 種類で，Sternberger により開発された peroxidase-anti-peroxidase 法（PAP 法）および間接法にて免疫染色を行なった。somatostatin と ADH は東北大学第二内科学教室の毛利虎一博士より，他のホルモンは静岡薬科大学の矢内原昇教授の御好意によるものである。すべての症例に陽性および陰性コントロールを置き染色し，胞体に一致して顆粒状に褐色に染色されるもののみを陽性とし，陽性細胞が 1 個でも認められるものを陽性例とした。カルチノイドの 2 例と未分化癌の 1 例には電子顕微鏡による観察も行なった。

3. 結 果

胃カルチノイド 3 例を含む胃癌 87 例のうち，好銀細胞は 38 例（43.7%）に，銀還元性細胞は 18 例（20.7%）に認められた。免疫染色では 13 例（14.9%）に 1 種以上の脳・消化管ホルモン陽性細胞を認めた。ホルモン別では glicentin 10 例，somatostatin 7 例，motilin 3 例， β -endorphin 2 例，gastrin 1 例であった。VIP, ADH, および α -endorphin は全症例で陰性であった。同一症例に認められたホルモン陽性細胞は，glicentin のみが 4 例，glicentin + somatostatin 陽性が 3 例，glicentin + somatostatin + motilin の 3 種が陽性は 1 例，gli-

centin + somatostatin + β -endorphin 陽性は 1 例, glicentin + somatostatin + motilin + gastrin の 4 種が陽性は 1 例, somatostatin のみ, motilin のみ, β -endorphin のみ陽性が各 1 例ずつの計 13 例であった。同一例で 2 種以上の陽性細胞を認めた症例で, 同一細胞の多種ホルモン産生は認められなかった。ホルモン陽性細胞はカルチノイドの 1 例で多数, 他の例では少数に認められた。組織型による陽性細胞出現率は, 分化型腺癌で 33 例中 6 例 (18.2%), 低分化型腺癌 37 例中 2 例 (5.4%), 未分化癌 2 例中 2 例, カルチノイド 3 例中 1 例に陽性であった。未分化癌の 2 例はカルチノイドに類似し, 充実型及び, 蜂巣状構造や, ロゼットも認められ, 内分泌細胞癌と称されるものであった。

4. 考 按

胃癌組織中の銀反応陽性細胞の追求は 1927 年の Hamperl に始まり, 近年では酵素抗体法を使用し, 数種のポリペプチドホルモンが証明されている。田原らも gastrin, somatostatin および glucagon をスキルス型胃癌に証明している。私どもの結果で興味あるのは, 正常の小腸に局在する motilin が胃癌細胞内に認められたことである。発癌と腸上皮化生との関係が示唆されよう。又, glicentin, somatostatin および gastrin 陽性細胞は好銀性細胞であることも連続切片にて証明できた。これらの内分泌細胞が胃癌組織中に出現することに関して, 田原や長田らは多種能力を秘めた内胚葉の幹細胞に由来すると考えているが, 曾我らは, これらの細胞は非腫瘍性細胞と考えている。私どもの研究では結論づけるにはいたらなかったが, 腫瘍組織中の内分泌細胞に異型を認め, 腫瘍細胞であることを強く疑わせた。

カルチノイドは多種のアミンやペプチドホルモンを産生する機能性腫瘍であり, 私どもの症例も 3 種のホルモンを証明した。カルチノイドの発生は内胚葉由来と外胚葉由来が考えられてきたが, 現在では内胚葉由来と考えられている。カルチノイド類似の未分化癌や内分泌細胞癌といわれる癌腫の存在は, 一般癌腫と典型的カルチノイドとの中間型とも考えられる。田原らが推察しているごとく, 胃癌もカルチノイドも胃粘膜上皮の幹細胞を発生由来と考え, 発生の際に特に内分泌細胞優位に発生したものがカルチノイドという考えに私どもも賛成である。

審査結果の要旨

胃癌組織中に好銀細胞や銀還元細胞が出現して来ることは以前から注目されていたが、ホルモン産生と関係するか否かの説明はされていない。

本研究では胃癌および胃カルチノイドの手術材料のパラフィン切片に、H・E染色、Grimelius染色、Fontana-Masson染色のほか、gastrin, motilin, glicentin, somatostatin, VIP, ADH, α および β -endorphinの8種のホルモンについて、PAP法による免疫染色を行った。好銀細胞や銀還元細胞とホルモン局在との関係を検索し、これらの細胞が腫瘍性のものか、さらにカルチノイド腫瘍の位置づけについて考察を加えた。

その結果、胃カルチノイド3例を含む胃癌87例のうち、好銀細胞は38例(43.7%)に、銀還元細胞は18例(20.7%)に認められた。免疫染色では13例(14.9%)に1種以上の脳・消化管ホルモンの陽性細胞を認めた。ホルモン別ではglicentin 10例, somatostatin 7例, motilin 3例, β -endorphin 2例, gastrin 1例であった。ホルモン陽性細胞はカルチノイドの1例で多数、他の例で少数に認められた。組織型による陽性細胞出現率は分化型腺癌で33例中6例(18.2%)、低分化腺癌37例中2例(5.4%)と分化型腺癌に多く、その他膠様腺癌7例中2例、未分化癌2例中2例、カルチノイド3例中1例に陽性であった。未分化癌の2例はカルチノイドに類似し、内分泌細胞癌と称されるものであった。

文献的にも胃癌組織中に数種のポリペプチドホルモンが証明されている。田原らはgastrin, somatostatin, およびglucagonをスキルス型胃癌に証明している。これに対し山田の研究では、正常の小腸に局在するmotilinが胃癌細胞内に認められた。この所見はこれまで記載をみないところであり、発癌と腸上皮化生との関係を示唆する重要な成果である。又glicentin, somatostatin, およびgastrin陽性細胞は好銀細胞であることも連続切片にて証明できた。これらの内分泌細胞が胃癌組織中に出現することに関して、田原や長田らは多種能力を秘めた内胚葉の幹細胞に由来すると考えているが、曾我らはこれらの細胞は非腫瘍性細胞と考えている。山田の研究では結論づけるにはいたらなかったが、腫瘍組織中の内分泌細胞に異型を認め、腫瘍細胞であることを強く疑わせた。

カルチノイドは多種のアミンやペプチドホルモンを産生する機能性腫瘍であり、現在ではその発生は内胚葉由来と考えられている。カルチノイド類似の未分化癌や内分泌細胞癌といわれる癌腫の存在は、一般癌腫と典型的カルチノイドとの中間型とも考えられる。胃癌もカルチノイドも胃粘膜上皮の幹細胞を発生由来と考え、発生の際に特に内分泌細胞優位に分化したものがカルチノイドという田原らの考えが支持された。以上の所見から本論文は学位授与にふさわしいものと認められる。