琉球大学学術リポジトリ

[総説] 臨床病理と実験病理の境界

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): chemoprevention, colon & gall bladder carcinogenesis, cytology & telepathology 作成者: 吉見, 直己, Yoshimi, Naoki メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016171

臨床病理と実験病理の境界

吉見　直己

琉球大学医学部病理学第一講座

The crossing of experimental pathology and clinical pathology

Naoki Yoshimi

First Department of Pathology, School of Medicine, University of the Ryukyus

ABSTRACT

I transferred from the Gifu University School of Medicine to the university of the Ryukyus in April, 2001. I graduated from the Gifu University School of Medicine in 1982, then had continued to research cancer pathology at the First Department of Pathology, Gifu University School of Medicine, with a brief stay at MD Anderson Cancer Center, Science-Park Research Division, Texas, USA, for two years (1988-1990). At present, my interests are in three fields : 1) analyses of molecular carcinogenesis of colon cancer and various organs, and cancer chemoprevention, 2) cytopathology including telepathology and 3) geographical (Okinawa regional) pathology. The foods in Okinawa prefecture contain some chemicals with chemopreventive potentials. My research will focus on these foods. Although my main research is in experimental pathology, there is great potential for clinical applications. Such researches with a final application to human should be done in the medical school. I think this comes with the crossing of experimental pathology and clinical pathology. If you are interested in any of these research areas, I'd like to collaborate, and for you to join my research. *Ryukyu Med. J., 21(２) 61～65, 2002*

Key words: chemoprevention, colon & gall bladder carcinogenesis, cytology & telepathology

はじめに

平成13年4 月1 日付けにて，岐阜大学から琉球大学に赴任した病理学第一講座の吉見直己でございます．琉球医学会・第113回例会での就任講演後，その就任原稿を執筆する現時点で，ほぼ満1 年が過ぎております．本稿では，自己紹介としての今までの研究内容と，琉球大での自分自身の研究指針のようなものを書かせてもらい，興味がある方は是非とも，共同研究等を御願いしたいと思います．従って講演自体がそうであったように，総説というより雑文となることをお許し下さい．

まず，自己紹介ですが，昭和29年，愛知県蒲郡市（浦添市と姉妹都市となっています）生まれで，岐阜大学医学部を昭和57年卒業しました．途中，名古屋大学理学部を経由しております．医学部卒業後は直ちに大学院に進み，米国留学の2年間を除いて岐阜大学の病理学第一講座で，研究・教育・診療に従事してきました．米国留学はテキサスのMDアンダーソンがんセンターで，皮膚発癌とその分子機構の研究を行いました．現在の研究の主体は，後に述べるように発癌機構解明とその化学予防ですが，大学院当初は，当時の講座教授が細胞診断学を専門にしておりました関係で，細胞診スクリーニング自動化，現在でいうIT 技術応用の先駆けのようなことをやり，世界で最初にCCDカメラを画像解析に利用した機器を開発しておりました．医学博士の学位論文はこれに関係するものです．

研究対象

現在，私の研究対象を列記いたします．１．分子発癌機構とがん化学予防，２．細胞診断学，３．地理病理学（沖縄特有の疾病・腫瘍の分子病理学的解析と予防）であります．各々について概説します．

１．分子発癌機構とがん化学予防

この分野はいままでやってきていた研究の延長線上にあるものであり，講演の中でもお話ししたように，食材等による

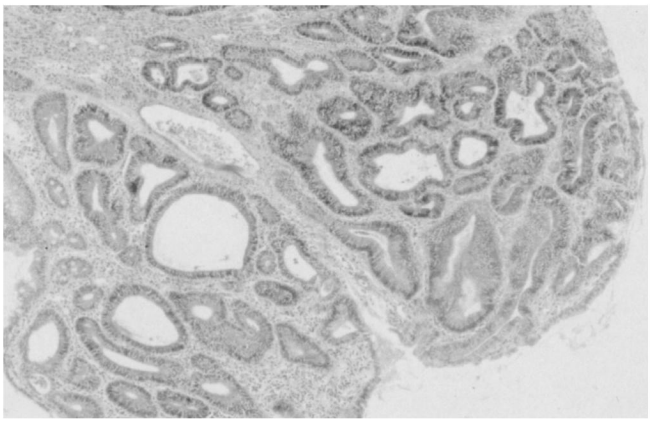
がん発生を予防する機構を解明することを目的としております．現在のがん研究の多くが，抗癌剤の開発を主体となっておりますが，いま癌細胞の特性等は種々の遺伝子の発見により，その発癌機構は解明されつつあり，その治療が可能となりましたので，それを踏まえて，より将来の医学の究極の目的である予防の研究を行っております．このように書くと格好が良いのですが，実際は基礎研究として泥臭くやっております．この予防の研究には，ここ沖縄県の多くの食材に含まれる成分が非常に期待されると思っております．表1 に現在まで検討してきた物質をまとめてみました．沖縄では表にもあるように，ウコンが有名であり，その中に含まれているクルクミンという物質は有望な癌抑制物質と考えられております．しかし，その作用機序となると未だはっきりしない点があり，科学的根拠が必要とされております．そのあたりを中心に研究を進めているところであります．

今まで，種々の臓器での発癌モデルで検討して来ておりますので，動物モデルでの発癌実験に興味のある方にはアドバイスできると思います．ご連絡下さい．ただ，現在の私の解析モデルは主に大腸癌を用いております．その理由として，前任地で，下剤として広く使用されていたソルベン（Danthron）の成分であるクリサジンの研究から，天然性色素の一つであるアンスラキノン誘導体物質による大腸発癌と潰瘍性大腸炎モデルを作製したことに有ります（図1）．その後，炎症性変化とがん化の研究をアラキドン酸カスケードの律足酵素の一つである cyclooxygenase-2 の発現・作用抑制をおこす NS-398 等のがん予防効果を，分子生物学的手法を用いて検討して来ました．詳細は論文を参照してください[1~5]．また，最近では，沖縄でも栽培されているマンゴ葉等に含有される mangiferin という物質の大腸発癌抑制効果を報告しております[6]．このように，沖縄の食材中の物質を科学的にその作用機序を解明していきたいと思っています．

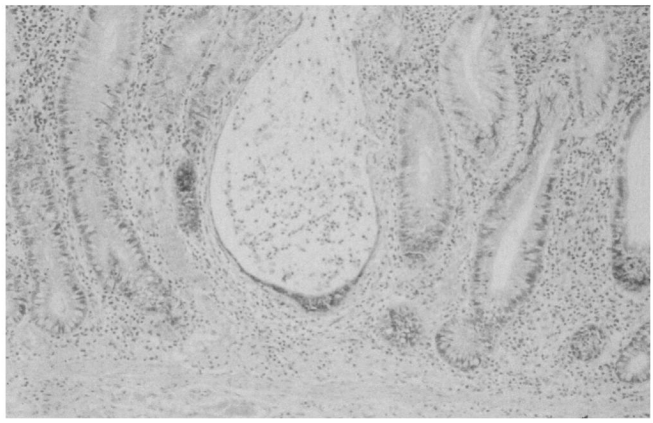
一方，4 年前の文部省短期在外研究員としての米国留学中に遭遇した遺伝子導入マウスのなかに，興味深いマウスを発見いたしました[7]．図2 はその外表所見です．ヒト乳癌等で異常発現がみられる癌遺伝子の一つである erbB2 遺伝子を導入したものであります．不思議なことに，いままでの他の施設での報告と異なり，胆嚢に腫瘍形成を認めるものでした（表2）．この発見は組織所見を確認できる病理医の私がいなければ，見逃されていたものでした．加えて，動物実験で発癌研究をしてきた者として，胆嚢に発癌させる難しさを知っていた事も，このマウスの重要性に気が付く因子となりました．さらに，米国では胆嚢癌は比較的稀であるのに対して，日本では胆嚢癌死亡率が上昇しているという事実を臨床との関係で病理医として知っていたことも重なりました．現在，このマウスを使った研究を日米共同の形で遂行中であります．沖縄の地から情報発信が出来ることを期待しております．

表1　現在までのがん化学予防の可能性のある検討物質

A．天然性フェノール化合物
　1．モノフェノール類　プロトカタク酸　…… 柑橘類の皮
　2．ポリフェノール類　エピガロカテキン　…… 緑茶
　　クロロゲン酸　…… コーヒー豆
　3．フラボノイド類　ケルセチン
　4．クマリン類　クルクミン　…… カレー、ウコン
　5．ジンゲロール　…… ショウガ
B．天然性含イオウ化合物
　1．グルコシノレート系化合物　…… 十字花科植物　ベンジルチオシアネート、ベンジルイソチオシアネート 等
　2．S-メチルメサネスルホネート　…… カリフラワー
C．食物繊維類
D．オメガ3 系不飽和脂肪酸　…… アラキドン酸系抑制　リノレイン酸　…… シソ油、ゴマ油、魚油
E．（微量）元素類　セレニウム、カルシウム、マグネシウム
F．薬品系合成化合物
　1．非ステロイド系消炎剤 …… アラキドン酸系抑制　アスピリン、selective COX-2 inhibitor
　2．DFMO（difluoromethylornithine）…… ODC抑制
G．その他
　カロテノイド　アスタキサンチン、カンタキサンチン …… 魚介類
　ナフトキノン系化合物 …… シコニン（生薬）
　ベンゾキノン系化合物 …… フラボグラウシン（カビ代謝物）
　セスキテルペン系化合物 － ネロリドール　オレンジ油　リモネン（乳がん抑制）
　プロテアーゼ阻害剤 …… ゲニスタイン　大豆タンパク
　ビタミンD誘導体　…… 22-オキサカルシトリオール
　ブラバスタチン、シムバスタチン
　コレステロール合成律速酵素 HMG CoA（3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A）reductase 阻害
　グルコシルキサントン系化合物 …… マンギフェリン
　βグルクロニダーゼ阻害剤 …… グルコ糖酸



1-hydroxyanthraquinone
誘発大腸腫瘍　中分化管状腺癌

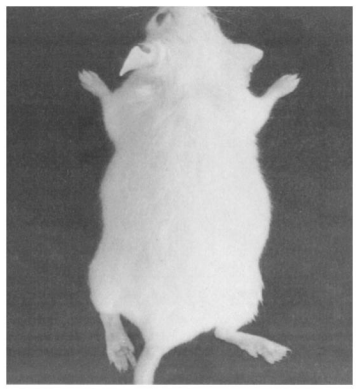


Crypt abscess 様の炎症細胞浸潤を呈する大腸粘膜
Goblet cells の減少を伴い，潰瘍性大腸炎様の所見を有する．

図1　大腸発癌モデル

erbB2(+/+), Female

erbB2(+/-), Female



erbB2(-/-), Female

図2　erbB2遺伝子導入マウスの外表所見

表2　胆嚢・胆管腫瘍発生率

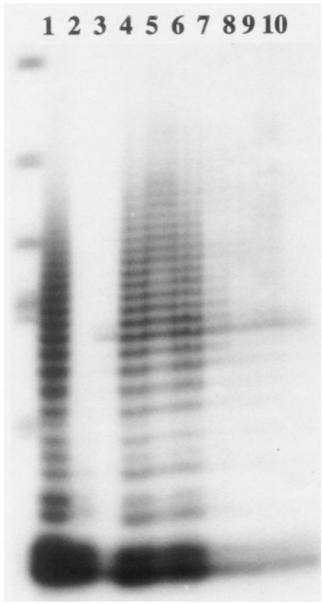
	Gall bladder	Cholangio duct	Total tumor
male	76.9% (10/13)	100% (11/11)	100% (13/13)
female	68.2% (15/22)	90.4% (19/21)	86.4% (19/22)
Total	71.4% (25/35)	93.8% (30/32)	91.4% (32/35)

No significant difference between male and female, incidence of gall bladder cancer

２．細胞診断学

この細胞診の研究は，私が病理学を志す当初から目指したものの一つであり，当初は一内科医としての基礎的な素養を付けるために，目指したものでした．当時の岐阜大学の第一講座教授であった恩師高橋正宜先生は，既に世界数カ国語に翻訳されていた“Color Atlas of Cancer Cytology”の著者として高名でありました．高橋先生は当時から先端医学に興味を持ち，冒頭で触れた画像解析装置の開発やフローサイトメトリの利用など従来の病理学の手法とは別の面からの研究に常に顔を向けられておりました．医学部の基礎研究（実験病理）は最終的には臨床病理としてヒトに還元しうるものでなくてはならないという信念でおられたと思いますが，私も基礎講座は，より先端の技術を開発し，臨床講座と共同研究できるように，を念頭にして行きたいと思っております．ここでは，上記1の発癌研究の中で，開発したテロメラーゼ活性測定技術の細胞診への応用の例を示したいと思います．

テロメアは各染色体末端に存在する哺乳類の場合，TTAGGGの6塩基の繰り返しが連続する領域を指し，現在細胞時計として細胞の寿命に関わることで注目されておりますが，このテロメア長が短縮することで，細胞の分裂回数に影響していることが種々の研究で示されています．このテロメア長を回復する酵素がテロメラーゼであり，生殖細胞や種々の臓器幹細胞で恒常的に，また癌細胞で発現亢進が認められております．そこで，私はこの酵素の活性測定を動物の系で確立し，発癌過程での検討を行いました[8]．一方，細胞診のなかで，体腔液の細胞診断は，そのなかに含まれる活性化された中皮細胞のために，良・悪性の判定が困難なことがあり，加えて，微量な癌細胞の混在では細胞診断は陽性とは言い難いことがあります．そこで，癌細胞のリンパ球等の混在下でどの程度のテロメラーゼ活性を有しているかを検討し，1万個に20-50個すなわち，100から500個のリンパ球ないし中皮細胞の中で1個の癌細胞があれば，判定可能を見いだした（図3）．その基礎的実験結果を基に，実際に体腔液材料でのテロメラーゼ活性の有無による悪性の指標としての有用性について検討しました．表3は体腔液材料での結果の一部を示しています．従来の細胞診判定では困難であったものが，テロメラーゼ活性の有無を加えることで，悪性をより高率に判定し得ることを見いだせました[9]．尚，細胞診への応用のみでなく，このテロメラーゼ活性の検討はヒト脳腫瘍に関しても報告しております[10]．



1，$1x10^4$個;
2，$1x10^4$個＋RNase
3，$1x10^4$個＋熱前処理;
4，$1x10^3$個;
5，$5x10^2$個;
6，$2x10^2$個;
7，100個;
8，50個;
9，20個;
10，10個;

図3　テロメラーゼ活性測定限界の結果

３．地理病理学－沖縄特有の疾病・腫瘍の分子病理学的解析と予防－

この分野は今後の研究の方向性でもあります．例えば，就任1年の病院病理部の経験（現在附属病院病理部部長を併任しております）から子宮頚部癌が，本土に比し異常に高い印象があります．その研究は産婦人科教室，第二病理学教室等でも既に，ヒトパピローマウイルス感染に関連する研究が示されています．早期の状態での発見には上記2で示した細胞診は有効なツールであることは，既に国内外の研究で示されているところですので，従来の琉球大学での研究成果を踏まえた，より明確な指針を作成した県民検診の仕方を模索したいと思っています．また，今まで，私が進めてきた分子病理学的手法を沖縄での種々の癌疾患に応用してより詳細な研究を進めていきたいと思っております．

また，当初画像解析を研究してきたこともあって，現在，遠隔病理診断というコンピュータを利用した画像診断を遂行しておりますが，これは研究というより，実際の病理診断業務として進めております．今後は沖縄県の地域性を考慮した遠隔病理診断のシステムを考慮したいとも考えております．

表3　結果症例別の陽性症例数

	#	細胞診	テロメラーゼ	併　用
悪性腫瘍症例	29	11(17)	*15	21
良性疾患	9	0 (1)	0	－
不　明	4	0 (1)	0	－
合　計	42	11(19)	15	

*(　) 内は疑診含む症例数

おわりに

タイトルの「臨床病理と実験病理との境界」は，今後，私の琉球大学での医学研究は臨床研究と基礎研究の境界領域を沖縄に則した形で進めていきたいという思いと，また病理学は他の基礎講座に比べ，より臨床に近い存在であるという認識から，付けさせてもらいました．加えて，私の研究はがん予防という臨床というより公衆衛生学に近い分野ではありますが，動物を使用した基礎的研究をも行っており，また，動物を使用した技術が細胞診断の一部にも，すなわち臨床に応用可能であったことの実例を示させてもらい，医学研究には本来基礎も臨床もないことを示したいと思ったからであります．現在，大学改革が遂行されております．今後の大学特に医学部の一員として，どのように社会に還元していくかを考え合わせながら，研究していくつもりです．病理学第一講座教授就任の挨拶と共に，琉球大学医学部が益々発展して，沖縄県での医学研究の中核として，地域医療に貢献できる基盤を作りたいと思っていますので，宜しく御願いします．最後に，このような挨拶する機会を与えてもらった琉球医学会の編集委員ならびに会員に感謝いたします．加えて，雑文になったことを深謝いたします．

文　献

1．Mori H., Yoshimi N., Iwata H., Mori Y., Hara A., Tanaka T. and Kawai K. : Carcinogenicity of naturally occurring 1-hydroxyanthraquinone in rats: induction of large bowel, liver and stomach neoplasms. Carcinogenesis, 11: 799-802, 1990.

2．Yoshimi N., Sato S., Makita H., Wang A., Hirose Y., Tanaka T. and Mori H. : Expression of cytokines, TNF-α and IL-1α, in MAM acetate and 1-hydroxyanthraquinone-induced colon carcinogenesis of rats. Carcinogenesis, 15: 783-785, 1994.

3．Yoshimi N., Ino N., Suzui M., Tanaka T., Nakashima S., Nakamura M., Nozawa Y. and Mori H. : The mRNA overexpression of inflammatory enzymes, phosphlipase A2 and cyclooxygenase, in the large bowel mucosa and neoplasms of F344 rats treated with naturally occurring carcinogen, 1-hydroxyanthraquinone. Cancer Lett., 97: 75-82, 1995.

4．Yoshimi N., Kawabata K., Hara A., Matsunaga K., Yamada Y. and Mori H. : The inhibitory effects of NS-398, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on azoxymethane-induced aberrant crypt foci in colon carcinogenesis of F344 rats. Jap. J. Cancer Res., 88: 1044-1051, 1997.

5．Yoshimi N., Shimizu M., Matsunaga K., Yamada Y., Fujii K., Hara, A. and Mori H. : The Chemopreventive effect of N-(2-cyclohexyloxy-4-nitrophenyl) methane sulphonamide (NS-398), a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, in rat colon carcinogenesis induced by zzoxymethane. Jpn. J. Cancer Res., 90: 406-412, 1999.

6．Yoshimi N., Matsunaga K., Katayama M., Yamada Y., Kuno T., Zheng Q., Hara A., Yamahara J. and Mori H.: The inhibitory effects of mangiferin, a naturally occurring glucosylxanthone, in bowel carcinogenesis of male F344 rats. Cancer Lett., 163: 163-170, 2001.

7．Kiguchi K., Carbajal S., Chan K., Beltran L., Ruffino L., Shen J., Matsumoto T., Yoshimi N., and DiGiovanni J. : Constitutive Expression of ErbB-2 in Gallbladder Epithelium Results in Development of Adenocarcinoma. Cancer Res., 61: 6971-6976, 2001.

8．Yoshimi N., Ino N., Suzui M., Hara A., Nakatani K., Sato S. and Mori H. : Telomerase activity of normal tissues and neoplasms in rat colon carcinogenesis induced by methylazoxymethanol acetate and its difference from that of human colonic tissues. Mol. Carcinogenesis, 16: 1-5, 1996.

9．吉見直己，井野夏子，高橋京子，戸島　敏，新井　正，安田　洋，田中卓二：体腔液細胞診材料におけるテロメラーゼ活性の検討．日臨細胞誌，36: 76-80, 1997.

10．Nakatani K., Yoshimi N., Mori H., Yoshimura S., Sakai H., Shinoda J. and Sakai N. : The significant role of telomerase activity in human brain tumors. Cancer, 80: 471-476, 1997.