



レビュー

杉山敏郎

北海道大学病院先進消化器がん分子標的治療・予防学研究部門特任教授
(本誌「SUMMING UP」
コーディネーター)

本号では2019年上半期に一流誌に掲載され、インパクトの大きかった論文を5名の消化器病医に選んでいただき、解説をお願いした。名古屋市立大学消化器・代謝内科学教授に就任された片岡教授はご自身がGastroenterology掲載のバレット食道から発生する腺がん発生機序に関する論文を紹介。バレット腺がん発生母地とされている粘膜固有層腸上皮化生腺管は上皮間葉移行 (EMT) により生じるが、本論文ではEMTは酸性胆汁酸塩により、VEGFを介する経路で誘導されることが示され、胆汁酸塩曝露がバレット腺がんを誘導する分子機序を明らかにした。新たな予防戦略構築に重要な論文である。富山大学南條助教は*H.pylori*感染と前がん病変とされる胃粘膜SPEM腺管発生に関わる機序を検討したGastroenterology掲載論文を紹介。*H.pylori*接着因子のSabAがSPEM腺管のシアリルLeXと接着、腺管内progenitor cellに持続感染する可能性が示されている。2型血液型抗原シアリル化は腫瘍化の重要なステップであり、新たな視点から胃がん発生機序解析が進む可能性がある。慶應義塾大学、国立がん研究センターを経てUCSFに留学中の松崎先生はHE染色標本からマイクロサテライト不安定性 (MSI) をdeep learningにより予測できる可能性を示したNature Medicine論文を紹介。TCGA論文以降、胃がんはゲノムの特徴から4型に分類され、そのうちMSIを持つ胃がんは免疫チェックポイント阻害薬が有効であり、重要な分子マーカーである。本論文ではdeep learningによりHE染色標本からMSIの予測を試みた。ゲノム解析から臓器横断的ながん治療戦略が選択されつつあるが、HE染色標本からゲノム異常の特徴を予測できる可能性を示した挑戦的な論文で、がん治療の最前線である。川崎医科大学半田講師は心血管イベントに対するアスピリン一次予防効果のsystematic review論文を紹介 (JAMA掲載)。有意に心血管イベントを減少させるが (HR=0.81)、大出血イベントも増加させる (HR=1.56)。北海道大学小野講師は経口抗凝固薬 (DOAC) の周術期管理ガイドライン (英国、欧州) を評価したGut論文を紹介。処置前および処置後、各48時間以上の休薬を推奨しているが、高危険手技時では早期再開群で14%の後出血がみられている。検討症例数が少なく、今後の検討が必要である。消化器がん研究、実臨床に重要な出血に関連する好論文が紹介されている。

1

抄訳・解説 片岡洋望 (名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学 教授)

Acidic Bile Salts Induce Epithelial to Mesenchymal Transition via VEGF Signaling in Non-Neoplastic Barrett's Cells

酸性胆汁酸塩は非腫瘍性バレット上皮細胞に、VEGFシグナルを介して上皮間葉移行を誘導する

Zhang Q, et al. *Gastroenterology*. 2019 ; 156 : 130-44.

抄訳

【背景と目的】 食道扁平上皮下に埋没した化生腺管は、バレット食道 (Barrett esophagus : BE) 患者にしばしば認められ、腺がんの母地となる可能性が指摘されている。胃液逆流が化生腺管を導く上皮間葉移行 (epithelial mesenchymal transition : EMT) を惹起するかを検討した。

【方法】 Dysplastic BE上皮細胞株、nondysplasticテロメララーゼ不死化BE細胞株 (BAR-T)、酸性胆汁酸塩曝露BAR-T細胞と比較した。血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) Aは中和抗体またはCRISPR-Cas9で、VEGF受容体2はSU1498またはshRNAで抑制した。

【結果】 Dysplastic BE上皮細胞株と酸性胆汁酸塩曝露のBAR-T細胞で、cadherin 1 (CDH1) の減少、fibronectin 1, vimentinなどの増加、運動能の亢進などのEMT誘導を確認した。

酸性胆汁酸塩曝露は、BAR-T細胞でZEB1/2を誘導し

CDH1の発現を減少させ、運動能を増加させた。これらはVEGFシグナルの抑制により阻害された。逆流性食道炎モデルラットの食道円柱上皮は、ZEB1/2の発現が増加し、CDH1の発現が減少していた。

【結論】 酸性胆汁酸塩はVEGFシグナルを介してEMTを誘導する。胃液逆流は化生BE組織でEMTを誘導し、扁平上皮下の化生組織の発生を促進する。

解説

米国ではdysplasiaを有するBE患者にradiofrequency ablation (RFA) が行われている。しかし再発率年10%、浸潤がん (腺がん) が0.65%に発生している。この病因としてsubsquamous intestinal metaplasia (SSIM) : 扁平上皮下の粘膜固有層に存在する腸上皮化生腺管が注目されている。酸性胆汁酸塩によるEMT誘導がSSIMの病因であることを示唆した本論文は、今後のBE腺がん予防介入の観点からも興味深い。