

現在、ピロリ菌の慢性感染から始まる萎縮性胃炎とともに、spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia (SPEM) や腸上皮化生の二つの化生病変は、腸型胃癌の前癌病変として考えられ、早期胃癌の内視鏡治療後にこれらの前癌病変から二次性の胃癌が発生することが問題となっている。早期胃癌に対し内視鏡治療後に除菌を行うことで、二次癌の発生が減少するとされているが、除菌後も1年当たり2~5%の頻度で二次癌が発生し、除菌後に残存する萎縮が高度な胃では、この二次癌の発生が高いと報告されている。

これらの報告から、我々は除菌後に残存する萎縮や化生病変を退縮し、正常粘膜を再構築することができれば、二次癌を減少できると仮説した。一方、KRAS を主細胞に過剰発現させたコンディショナルマウス (Mist1-CreERT2Tg/+;LSL-K-Ras(G12D)Tg/+ (Mist1-Kras)) の胃には、SPEM や腸上皮化生が発生し、MEK inhibitor であるセルメチニブによってこれらの病変が消退する事がこれまでに報告されている。そこで本研究では、長期のピロリ感染によりスナネズミの胃に発生した化生病変に対し、セルメチニブが効果を示すかを検討した。

方法は、5週齢のスナネズミにピロリ菌を経口的に感染させ、1年間感染を維持した後にプラセボとセルメチニブによる治療を4週間行い、治療後にと殺して、摘出した胃の免疫組織学的な解析を行った。また、セルメチニブの正常胃粘膜への影響を調べるため、非感染のスナネズミにも同様の処置を行った。

セルメチニブは、チロシンキナーゼ受容体から始まるRASシグナルの中で、MEKを阻害しERKのリン酸化を抑制することで、分化・増殖を抑制する分子標的薬であるため、リン酸化ERKの発現はセルメチニブの治療指標となる。リン酸化ERKの発現は非感染のスナネズミでは粘膜面だけに観察され、プラセボ群とセルメチニブ群の間で違いが認められなかった (Figure1A. 1B)。しかしピロリ菌感染のプラセボ群では、リン酸化ERKの発現は粘膜面だけでなく腺底部まで見られ (Figure1C)、この周囲には分岐したSPEMや杯細胞を有する腸上皮化生が観察されたが (Figure1E)、セルメチニブ群では再び正常で見られる粘膜面の領域に発現が縮小し、有意な減少を示した (Figure1D. 1E)。これらの結果は、ピロリ感染によって活性化したRASシグナルがセルメチニブにより抑制されたことが示している。

スナネズミを含めたげっ歯類では、正常胃粘膜でH-K ATP ase陽性の壁細胞が腺管の大部分を占め、腺底部には内因子陽性の主細胞が見られるが、萎縮の進行に伴い正常マーカーは減少し、MUC4、GSII lectin、UEA1、TFF2を発現するSPEMが出現し、MUC2、MUC4を発現する腸上皮化生も出現することが報告されている。本研究で得られたピロリ菌感染のプラセボ群では、MUC4陽性の化生腺管にUEA1陽性のSPEMと、MUC2陽性の腸上皮化生や杯細胞が多数観察され、1年の感染により高度の萎縮が誘導されていた (Supplementary Figure1)。内因子及びGS-II lectinの発現については、ピロリ菌感染のプラセボ群では萎縮に伴い腺底部で、内因子に代わってGS-II lectinの発現が見られたが (Supplementary Figure2C)、セルメチニブ群ではGS-II lectinの発現は低下し、再び内因子の発現が観察された (Supplementary Figure2D)。これらの変化は、セルメチニブによってSPEMの退縮と共に主細胞が再出現することを示している。また化生腺管のマーカーで

ある MUC4 と UEA1 の発現は、非感染のスナネズミでは見られなかったが、ピロリ菌感染のプラセボ群では、胃底腺の大部分で観察され、セルメチニブ群ではこの化生腺管が有意な減少を示した (Figure2A. 2B). そして TFF2 の発現についても、ピロリ菌感染のプラセボ群では、胃底腺の大部分で TFF2 陽性細胞によって構成された SPEM を認めたが、セルメチニブ群では TFF2 の発現が減少し、陽性細胞の多くは粘膜頸部近くに小さな三角形の細胞として観察され、これらは正常な頸部粘液細胞であった (Supplementary Figure3). さらに、H/K ATP ase 陽性の壁細胞について、ピロリ菌感染のプラセボ群では著明に減少していたが、セルメチニブ群では有意な増加を示し、粘膜における増殖性についても、感染によって粘膜全体に広がった Ki67 陽性細胞が、セルメチニブ投与後には正常で見られる領域に縮小と減少を示した (Figure2C. 2D).

本研究では長期のピロリ菌の感染状態においても、セルメチニブが化生病変を退縮し、正常粘膜を再構築することを示した。ピロリ菌感染は、RAS シグナルの活性化によって SPEM や腸上皮化生を発生し、これらの病変が除菌治療によりメチル化が減少することが報告されているが、本研究及び RAS を主細胞に過剰発現させたコンディショナルマウスマウスの研究から、メチル化の減少は正常な Progenitor cell の再活性化によって再構築された正常な粘膜細胞によるものであり、RAS シグナルが正常な Progenitor Cell の粘膜構築を抑制している可能性が考察される。そして本研究は、セルメチニブが早期胃癌の治療後に生じる二次癌の発生を、除菌と共に抑制できる可能性があることを示した。