

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2008 ～ 2009
 課題番号：20790422
 研究課題名 (和文) ピロリ菌と胃粘膜萎縮発生における遺伝子環境交互作用に関する研究
 研究課題名 (英文) Gene-environment interaction in the genesis of Helicobacter pylori-induced gastric atrophy
 研究代表者
 菱田 朝陽 (HISHIDA ASAHI)
 名古屋大学・大学院医学系研究科・研究員
 研究者番号：40447339

研究成果の概要 (和文)：本研究において、日本人の胃粘膜萎縮発生における *PTPN11* イントロン 3 G/A 遺伝子多型の重要性を再確認し、*TLR4* の新多型、*TLR4* +3725 G/C 遺伝子多型と重度胃粘膜萎縮の関連を明らかにし、また、胃粘膜上皮の分化に関与する遺伝子、*RUNX3* の遺伝子多型が胃粘膜萎縮発生に関与することを世界に先駆けて明らかにした。本研究により、日本人の胃粘膜萎縮予防に有用な情報を提供できたと考えている。

研究成果の概要 (英文)：We confirmed the significant association of *PTPN11* G/A polymorphism at intron 3 with the risk of *H. pylori*-induced gastric atrophy in Japanese, revealed that *TLR4* +3725 G/C polymorphism, a recently-found polymorphism of *TLR4*, was associated with the risk of *H. pylori*-induced severe gastric atrophy in Japanese, and also found the novel association of *RUNX3* T/A polymorphism at intron 3 with the risk of *H. pylori*-induced gastric atrophy in Japanese. We feel convinced that we could provide useful evidence for the prevention of gastric atrophy as a precursor of gastric cancer in Japanese.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学、衛生学

キーワード：胃がん、胃粘膜萎縮、がん予防、遺伝子・環境交互作用、遺伝子多型、ヘリコバクター・ピロリ (ピロリ菌)

1. 研究開始当初の背景

わが国では、胃がんの罹患率・死亡率はともに諸外国に比べて高いため、胃がん・胃粘膜萎縮の予防に関する研究の重要性は高く、ま

た、わが国における胃がんの約 8 割はピロリ菌関連胃がんである。遺伝子型による個別化予防などにより、より効率的な胃がん・胃粘膜萎縮の予防法が確立されることが期待さ

れている。

2. 研究の目的

本研究では、わが国において男女ともに最も罹患率が高い胃癌の前駆病変としての胃粘膜萎縮のリスクについて、ピロリ菌感染の有無、遺伝子多型との関連を調べることにより、胃癌になりやすい状態としての胃粘膜萎縮の予防のためのピロリ菌の除菌の重要性を再検証すると同時に、ピロリ菌感染を起こしやすい体質、ピロリ菌感染により胃粘膜萎縮を起こしやすい体質を同定、あるいは確証し、究極的には、個人個人の体質に合った胃粘膜萎縮・胃癌の予防法を確立することを目指す。

3. 研究の方法

本研究では、種々の遺伝子多型と胃粘膜萎縮発生リスクとの関連について、既に収集済みの、胃カメラによる胃粘膜萎縮の有無、ピロリ菌感染の有無、生活歴調査票による喫煙、飲酒、運動等の生活要因に関する情報を有する胃粘膜萎縮患者および健常者のゲノムDNAを用いて、PCR法等によりジェノタイピングを行い、遺伝子多型と、ピロリ菌感染や、生活歴調査票を用いて収集された生活要因の情報を交えて胃粘膜萎縮のリスクにおける遺伝子・環境交互作用について多角的に解析を行い、日本人における個人個人の体質に合った胃粘膜萎縮・胃癌予防法に関するエビデンスを提供する。

4. 研究成果

我々は今回の研究において、日本人の胃粘膜萎縮発生における *PTPN11* イントロン3 G/A 遺伝子多型の重要性を再確認し、*TLR4* の新たな多型である *TLR4* +3725 G/C 遺伝子多型と重度胃粘膜萎縮の有意な関連を明らかにし、日本人においても欧米諸国同様に *TLR4* 遺伝子多型が胃癌前駆病変の発生に関与することが示唆された。また、胃粘膜上皮の発生・分化に関与する遺伝子、*RUNX3* の遺伝子多型 (*RUNX3* T/A polymorphism at intron 3) が胃粘膜萎縮の発生に関与することを世界に先駆けて明らかにした。その他にも、既に *AICDA*, *OGG1*, *MUTYH*, *MTH1* など、日本人における胃粘膜萎縮発生に関与する遺伝子多型を複数検証している (後述の成果のほかにも、現在 14 遺伝子、18 多型について遺伝子型決定を終了している)。今回の我々の研究により、日本人の胃癌前駆病変である胃粘膜萎縮の予防に有用な情報を提供できたものと考えている。

代表的な成果のまとめ：

583 名の組織学的に診断された胃癌患者と、

1,742 名の非がんコントロール群から同意を得た後提供された DNA を用いて、以下の遺伝子多型と胃粘膜萎縮発生リスクとの関連を調べ、有意な関連を見出した。胃粘膜萎縮の診断は、血清ペプシノゲン (PG) 値により行った (軽度萎縮: PG1 ≤ 70ng/ml 且つ PG1/PG2 比 ≤ 3、重度萎縮: PG1 ≤ 30ng/ml 且つ PG1/PG2 比 ≤ 2)。

・ *PTPN11* イントロン G/A 遺伝子多型と胃粘膜萎縮発生リスク

ピロリ菌毒素 CagA と相互作用し胃癌の発症に関与する SHP-2 分子をコードする遺伝子 *PTPN11* の遺伝子多型、*PTPN11* イントロン G/A 遺伝子多型と胃粘膜萎縮発生リスクについて、583 名の胃癌患者と 1,636 名の非がんコントロール群において検討を行い、ピロリ菌既感染者において、*PTPN11* イントロン G/A 遺伝子多型の G/A および G/A+G/G 遺伝子型で有意に重度胃粘膜萎縮の発生リスクが低い (G/A 遺伝子型でオッズ比 [OR]=0.63、95%信頼区間 [95%CI]=0.43-0.93、G/A+G/G 遺伝子型でオッズ比 [OR]=0.62、95%信頼区間 [95%CI]=0.43-0.90) ことが示された (Hishida A, et al., BMC Gastroenterol 9:51, 2009)。

表. *PTPN11* イントロン G/A 遺伝子多型と重度胃粘膜萎縮発生リスク

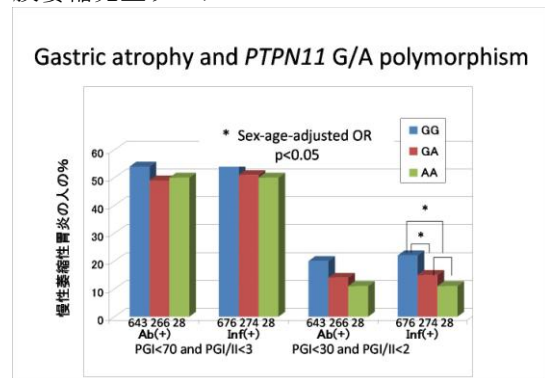
(a)					
Genotype, allele	n	Severe gastric atrophy (%)	OR	95% CI	P value
G/G	643	127 (19.8)	1	Reference	-
G/A	266	38 (14.3)	0.70	0.47-1.04	0.079
A/A	28	3 (10.7)	0.56	0.17-1.91	0.356
G/A + A/A	294	41 (13.9)	0.68	0.46-1.01	0.057
G	1552	292 (18.8)	1	Reference	-
A	322	44 (13.7)	0.67	0.45-0.96	0.015

(b)					
Genotype, allele	n	Severe gastric atrophy (%)	OR	95% CI	P value
G/G	676	150 (22.2)	1	Reference	-
G/A	274	41 (15.0)	0.63	0.43-0.93	0.021
A/A	28	3 (10.7)	0.49	0.15-1.68	0.258
G/A + A/A	302	44 (14.6)	0.62	0.43-0.90	0.013
G	1626	341 (21.0)	1	Reference	-
A	330	47 (14.2)	0.61	0.42-0.87	0.003

(a) ピロリ菌抗体陽性者、(b) ピロリ菌既感染者

(OR:オッズ比、95%CI : 95%信頼区間)

図. *PTPN11* イントロン G/A 遺伝子多型と胃粘膜萎縮発生リスク



Ab(+):ピロリ菌抗体陽性者、Inf(+):ピロリ菌既感染者、PG:ペプシノゲン

・ *TLR4*+3725 G/C 遺伝子多型と胃粘膜萎縮発生リスク

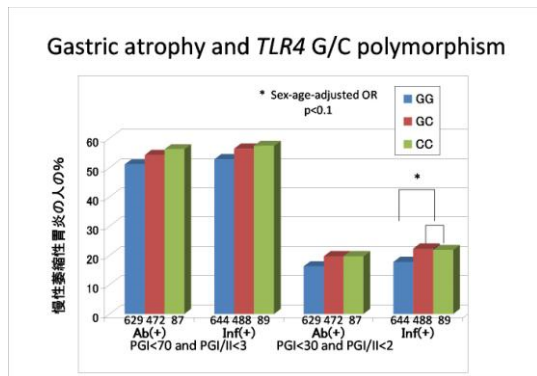
ピロリ菌のリポ多糖に対する自然免疫を司る TLR4 遺伝子の遺伝子多型、*TLR4* +3725 G/C 遺伝子多型と胃粘膜萎縮発生リスクについて、583 名の胃癌患者と 1,636 名の非がんコントロール群において検討を行い、ピロリ菌既感染者において、*TLR4*+3725 G/C 遺伝子多型の G/C+C/C 遺伝子型で重度胃粘膜萎縮の発生リスクが高くなる傾向がある (G/C+C/C 遺伝子型でオッズ比 [OR]=1.33、95%信頼区間 [95%CI]=0.97-1.85、P=0.081) ことが示された (Hishida A, et al., *Helicobacter* 14:47-53, 2009)。

表. *TLR4*+3725 G/C 遺伝子多型と重度胃粘膜萎縮発生リスク (ピロリ菌既感染者)

Genotype	n	Severe gastric atrophy (%)	OR	95% CI	P value
G/G	507	90 (17.8)	1	Reference	
G/C	400	89 (22.3)	1.33	0.95-1.86	0.102
C/C	73	16 (21.9)	1.39	0.75-2.58	0.296
G/C + C/C	473	105 (22.2)	1.33	0.97-1.85	0.081

(OR:オッズ比、95%CI : 95%信頼区間)

図. *TLR4*+3725 G/C 遺伝子多型と胃粘膜萎縮発生リスク



Ab(+):ピロリ菌抗体陽性者、Inf(+):ピロリ菌既感染者、PG:ペプシノゲン

・ *RUNX3* インترون 3 T/A 遺伝子多型と胃粘膜萎縮発生リスク

胃粘膜上皮の発生・分化に関与する遺伝子、*RUNX3* の遺伝子多型 (*RUNX3* T/A polymorphism at intron 3) 遺伝子多型と胃粘膜萎縮発生リスクについて、583 名の胃癌患者と 1,636 名の非がんコントロール群において検討を行い、ピロリ菌抗体陽性者において、*RUNX3* T/A polymorphism at intron

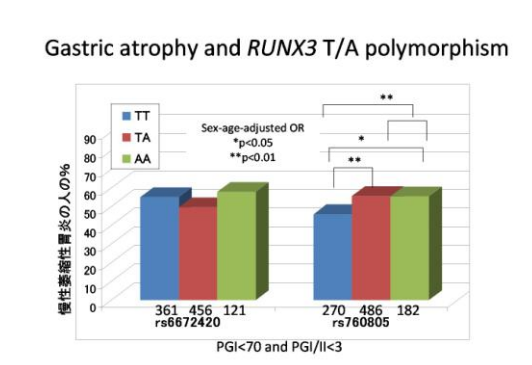
3 遺伝子多型の T/A および A/A 遺伝子型で有意に胃粘膜萎縮の発生リスクが低い (T/A 遺伝子型でオッズ比 [OR]=1.51、95%信頼区間 [95%CI]=1.11-2.05、A/A 遺伝子型でオッズ比 [OR]=1.59、95%信頼区間 [95%CI]=1.08-2.33) ことが示された (Hishida A, et al., *J Gastroenterol* 44: 1165-71, 2009)。

表. *RUNX3* インترون 3 T/A 遺伝子多型と胃粘膜萎縮発生リスク (ピロリ菌抗体陽性者)

Genotype	n	All gastric atrophy (%)	OR	95% CI	P value
rs760805					
T/T	270	124 (45.9)	1	Reference	
T/A	486	270 (55.6)	1.51	1.11-2.05	0.008
A/A	182	101 (55.5)	1.59	1.08-2.33	0.019
T/A + A/A	668	371 (55.5)	1.53	1.14-2.05	0.004

(OR:オッズ比、95%CI : 95%信頼区間)

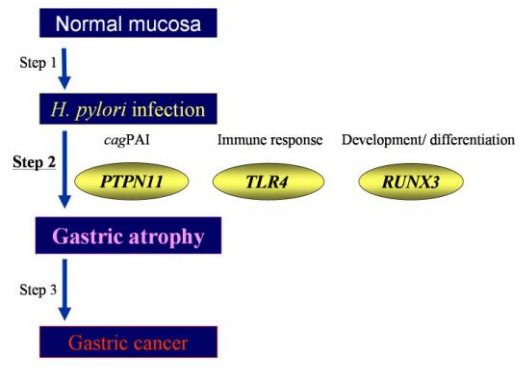
図. *RUNX3* インترون 3 T/A 遺伝子多型と胃粘膜萎縮発生リスク (ピロリ菌抗体陽性者)



PG:ペプシノゲン

以上の結果から、ピロリ菌関連胃癌の発生における 3 つのステップ (ピロリ菌感染、胃粘膜萎縮発生、胃癌発生) の第 2 段階である胃粘膜萎縮の発生において、ピロリ菌の毒素 CagA に関連した遺伝子 PTPN11、ピロリ菌に対する自然免疫に関する遺伝子 TLR4、胃粘膜上皮の発生・分化に関する遺伝子 *RUNX3* の各々の遺伝子多型が遺伝的要因として関与している可能性が明らかにされた (次ページ図参照)。

図. ピロリ菌関連胃癌発生における 3 つのステップ、及び、胃粘膜萎縮発生に関与する遺伝子



(Step1: ピロリ菌感染、Step2: 胃粘膜萎縮発生、Step3: 胃がん発生)

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

1) Hishida A, Matsuo K, Goto Y, Mitsuda Y, Akio Hiraki, Naito M, Wakai K, Tajima K, Hamajima N.

No association between *AICDA* 7888 C/T polymorphism, *Helicobacter pylori* seropositivity, and the risk of atrophic gastritis and gastric cancer in Japanese. *Gastric Cancer* 2010 (in press). 査読有

2) Hishida A, Matsuo K, Goto Y, Mitsuda Y, Naito M, Wakai K, Tajima K, Hamajima N. Significant association of *RUNX3* T/A polymorphism at intron 3 (rs760805) with the risk of gastric atrophy in *Helicobacter pylori* seropositive Japanese. *J Gastroenterol* 44: 1165-71, 2009. 査読有

3) Hishida A, Matsuo K, Goto Y, Naito M, Wakai K, Tajima K, Hamajima N. Associations of a *PTPN11* G/A polymorphism at intron 3 with *Helicobacter pylori* seropositivity, gastric atrophy and gastric cancer in Japanese. *BMC Gastroenterol* 9:51, 2009. 査読有

4) Hishida A, Matsuo K, Goto Y, Mitsuda Y, Hiraki A, Naito M, Wakai K, Tajima K, Hamajima N. *Toll-like receptor 4* +3725 G/C polymorphism, *Helicobacter pylori* seropositivity, and the risk of gastric atrophy and gastric cancer in Japanese. *Helicobacter* 14:47-53, 2009. 査読有

5) 菱田朝陽、浜島信之

胃がんのリスクファクター、ハイリスクグループ

臨床消化器内科 23, 351-355, 2008. 査読無

[学会発表] (計 8 件)

1) Asahi Hishida, Keitaro Matsuo, Yasuyuki Goto, Mariko Naito, Kenji Wakai, Kazuo Tajima and Nobuyuki Hamajima. Smoking behavior, *Helicobacter pylori* infection, and risk of gastric atrophy and gastric cancer in Japanese.

第 20 回日本疫学会学術総会 (合同開催: 国際疫学会西太平洋地域学術集会) 2010 年 1 月 9 日 埼玉

2) 菱田朝陽, 松尾 恵太郎、内藤 真理子、若井 建志、田島 和雄、浜島 信之
日本人における *RUNX3* 遺伝子多型とピロリ菌感染、胃粘膜萎縮胃がん発症リスク
第 68 回日本癌学会学術総会 2009 年 10 月 3 日 横浜

3) 菱田朝陽、浜島 信之

日本人における *PTPN11* イントロン 3 G/A 遺伝子多型と組織型別胃がん発症リスクに関する検討
第 15 回日本ヘリコバクター学会学術集会 2009 年 6 月 25 日 東京

4) 菱田朝陽、後藤 康幸、内藤 真理子、若井 建志、浜島 信之
核酸の酸化ストレス関連遺伝子 (*OGG1*, *MUTYH*, *MTH1*) の遺伝子多型とピロリ菌関連胃がん・胃粘膜萎縮発症リスク
がん予防大会 2009 2009 年 6 月 17 日 名古屋

5) 菱田朝陽、松尾 恵太郎、後藤 康幸、光田 洋子、内藤 真理子、若井 建志、田島 和雄、浜島 信之
日本人における *TLR4* +3725 G/C 遺伝子多型とピロリ菌感染、胃粘膜萎縮胃がん発症リスク
第 19 回日本疫学会学術総会 2009 年 1 月 23 日 金沢

6) 菱田朝陽、松尾 恵太郎、若井 建志、田島 和雄、浜島 信之
日本人における *AICDA* 7888 C/T 遺伝子多型と胃がん、胃粘膜萎縮発症リスクに関する検討
第 67 回日本癌学会学術総会 2008 年 10 月 29 日 名古屋

7) 菱田朝陽

H. pylori infection and gene-environment

interaction in the genesis of gastric cancer
and gastric atrophy

第9回文部科学省特定領域研究「がん」5領
域 若手研究者ワークショップ 2008年9
月4日 蓼科(長野)

8) 菱田 朝陽、後藤 康幸、内藤 真理子、
若井 建志、浜島 信之
日本人における *PTPN11* イントロン3 G/A
遺伝子多型と胃粘膜萎縮発症リスクに関する検討
がん予防大会 2008 2008年5月22日 福岡

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菱田 朝陽 (HISHIDA ASAHI)

名古屋大学・大学院医学系研究科・研究員
研究者番号: 40447339