

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：16201

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16549

研究課題名(和文)自己免疫性胃炎(A型胃炎)におけるmicroRNA診断マーカーの開発

研究課題名(英文)Development of microRNA diagnostic markers for autoimmune gastritis (type A gastritis)

研究代表者

西山 典子(Nishiyama, Noriko)

香川大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：50613410

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：Hp陰性非萎縮粘膜において、PPI症例に比較し、P-CAB症例は有意に白点が多い結果であった。さらにガストリン値測定においても、白点症例は、ガストリン高値の症例が優位に多い結果であった。さらにP-CAB内服症例中、白点症例は有意にガストリンが高い結果であった。その他の酸抑制剤関連所見と比較し、白点症例ではガストリンが高値であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非萎縮粘膜に白点がある際は、高ガストリン血症になっており、酸抑制剤の減量が望ましいと考える事ができる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In Hp-negative non-atrophic mucosa, P-CAB cases had significantly more white dots than PPI cases.

In addition, in the measurement of gastrin levels, the white spot cases were predominantly those with high gastrin levels. In addition, among patients receiving P-CAB, white spot cases had significantly higher gastrin.

Compared to other antacid-related findings, white spot cases had higher gastrin levels.

研究分野：消化器内視鏡

キーワード：ガストリン 非萎縮粘膜

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

疫学的には、ヨーロッパにおける AIG (autoimmune gastritis :AIG) の頻度は高く、特に 60 歳以上では人口の 2% にのぼるという報告がある。一方、これまで本邦では、人口 10 万人に対し 3~4 人 (0.003%) と報告されていたが、AIG の一症状である悪性貧血、ビタミン B12 欠乏症状においては、潜在的な悪性貧血は 60 歳以上で 1.9%、ビタミン B12 の低下は高齢者では 40.5% といずれも稀な疾患ではなく、AIG の頻度は予想以上に多い可能性が示唆されている (胃と腸雑誌 2019 年 Vol154, No7)。AIG は、壁細胞に存在するプロトンポンプに対する自己抗体 (抗胃壁細胞抗体) が産生されるために壁細胞が破壊され無産となり、negative feedback により高ガストリン血症を呈する疾患である。AIG を診断する臨床的意義は、原因不明の貧血 (悪性貧血) の原因となるのみならず、高度萎縮粘膜から発生する胃癌 (10% 前後)、高ガストリン血症より胃 NET (neuroendocrine cell tumor) の高度合併率が挙げられる (図 1)。本邦での一般健診で発見される胃癌の発生頻度は 13,316 例の検討で、37 例 (0.28%) と報告されており、一般健診と比して、自己免疫性胃炎では高頻度に癌を合併すると言える。また、AIG は 53% に甲状腺や膵臓など胃外の自己免疫性疾患を合併する。1 型自己免疫性糖尿病や、自己免疫性甲状腺疾患 (人口の約 10% 存在) 等を高率に合併し、全身疾患としてとらえる必要がある (当院で経験した A 型胃炎の 4 例・谷川朋弘・川崎医学会誌;2017;43:101-107)。AIG の主な特徴的な内視鏡像 (写真 1) としては、胃体部の高度萎縮で胃前庭部には萎縮を認めない (通常 Helicobacter pylori 感染による萎縮は胃前庭部を中心とした胃体部に広がる萎縮性胃炎) 逆萎縮像 (写真 1A, B) を呈する。また、固着粘液、WGA (多発性 white globe appearance を認めた A 型胃炎の 1 例・綾木麻紀 Gastroenterological Endoscopy;2019 Vol161(6))、残存胃底腺粘膜、過形成性ポリープ等を認める。その他の検査としては、AIG では血中に高率に自己胃抗体を認め、抗壁細胞抗体は約 87%、抗内因子抗体は約 41% 出現すると言われている。

その他、組織生検にて ECM (endocrine cell micronest) の出現が約 71%、血清ガストリン値高値 (750 以上) 血清低 PG 値、低 H. pylori 感染症 (9%) が挙げられる。しかしながら、AIG における各検査所見の定義・意義が定まっておらず、さらに診断に重要な抗壁細胞抗体、抗内因子抗体の測定が保険適応になっていない。その為、より適切で確実な診断が必要と考える。また、AIG にさらに、H. pylori 感染による胃炎 (B 型胃炎) 合併患者が存在し、より AIG の診断を難渋させている。近年、H. pylori 感染による胃癌発生過程に特定の miRNA : miR-135b が関与する可能性が報告され、炎症反応で発現誘導する miR-135b は、胃癌細胞だけではなく、前がん状態の胃粘膜上皮細胞の増殖を促進する作用により、胃がんの発生を促進すると報告している。(Han TS, et al. Interleukin 1 upregulates microRNA-135b to promote inflammation-associated gastric carcinogenesis in

mice.Gastroenterology.2019;156:1140-1155.)

そこで、AIGの発現メカニズムが何であるか、が本研究の学術的問いである。

2. 研究の目的

AIGはさまざまな全身疾患と関連している。近年、潜在的なAIGが多いと予想されている一方で、内視鏡、組織、採血等さまざまな診断方法がある中で、一定の診断法は確立されていない。本研究では将来のAIGの補助的診断の可能性として、AIGのバイオマーカーを2555分子のmiRNAから同定する。さらに、AIGからのがん発生に関連あるmiRNAの同定を目指す。AIGの診断学に応用する目的の本研究は、現在まで他になく独創的である。

3. 研究の方法

検討項目：

主研究：前庭部（非萎縮粘膜）VS 体部（萎縮粘膜）にて比較（同一患者より）

付随研究：AIGがん化症例 同一人物より（癌部・非癌部）生検（組織）

手順：上部内視鏡を施行し、前庭部（非萎縮粘膜）及び、体部（萎縮粘膜）より各1個組織生検を行う。各組織に対し、miRNAの網羅的解析を行い、前庭部、体部で特異的なmiRNAの検出を行い検討する。同時に血清保存を行い、血清中のmiRNAも比較検討する。さらに、AIGにおいて特異的に発現増強、減弱するmiRNAのターゲット遺伝子を予測し、実験的確認を示す。その後、AIGにおいて特異的に発現増強、減弱するmiRNAの機能解析を行う。

4. 研究成果

研究を進めていく中で、非萎縮粘膜上に点状白色小隆起を認め、採血にてガストリンが高値であった。AIGを生検にて精査も、否定的であった。

背景にP-CABを内服している事が分かった。そこで、P-CAB内服、PPI内服症例を集め、非萎縮粘膜にできる白点を精査し、血清ガストリン採血を行った。

研究期間中にEGDを受けた患者は合計271名であった。この271人のうち、1人は自己免疫性胃炎と診断され、本研究から除外された。その結果、合計270名の患者さんが評価された。酸抑制剤(A-SA)群は112人、対照群は158人であった。白点の有病率は、A-SA群で27.6% (31/112)、コントロール群で1.3% (2/158)であった。

A-SA群では、PPIを使用した群(10/81、12%)では、P-CABを使用した群(21/31、68%)と比較して、白点の有病率が有意に低かった($p < 0.001$)

A-SA群に含まれる74名の患者は、白点陽性群31名、白点陰性群43名であった。白点陽性群と陰性群の間には、性別、年齢、ピロリ菌の検出率、腎機能において有意差はなかった。しかし、空腹時の血清ガストリン値は、白点陽性群(平均624ng/L、範囲95~10,082ng/L)が白点陰性群(平均261ng/L、範囲73~954ng/L; $p < 0.001$)より有意に高値であった。P-CAB使用者の割合は、白点陽性群(21/31、68%)が白点陰性群(5/43、12%; $p < 0.001$)

より有意に高かった。P-CAB を使用した 26 名の患者グループ内で、血清ガストリン値の中央値を白点陽性患者 (n = 21) と白点陰性患者 (n = 5) の間で比較した。血清ガストリン値は、白点陽性患者 (平均 624ng/L、範囲 289-3,150ng/L) が白点陰性患者 (平均 374ng/L、範囲 121-954ng/L、p = 0.032) に比べ有意に高かった。さらに、血清ガストリン値は、他の PPI 関連胃病変を有するグループに比べ、白点陽性グループで有意に高かった。白点所見は高ガストリン血症を疑う所見である事が分かった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nishiyama Noriko, Kobara Hideki, Ayaki Maki, Fujihara Shintaro, Nakatani Kaho, Tada Naoya, Koduka Kazuhiro, Matsui Takanori, Takata Tadayuki, Chiyo Taiga, Kobayashi Nobuya, Shi Tingting, Fujita Koji, Tani Joji, Yachida Tatsuo, Masaki Tsutomu, Haruma Ken	4. 巻 10
2. 論文標題 White Spot, a Novel Endoscopic Finding, May Be Associated with Acid-Suppressing Agents and Hypergastrinemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 2625 ~ 2625
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10122625	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 西山 典子
2. 発表標題 非萎縮胃粘膜上に発現する白点と制酸剤、高ガストリン血症との関連性
3. 学会等名 日本消化管学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------