

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 10 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590527

研究課題名（和文）選択的除菌治療のための未分化型胃癌発症高危険群同定法の確立

研究課題名（英文）Identification of high-risk group for undifferentiated-type gastric cancer and its clinical application for eradication therapy

研究代表者 伊藤 公訓（MASANORI ITO）

広島大学・医歯薬学保健学研究院・講師

研究者番号：60325206

研究成果の概要（和文）：

胃がん発生に重要な役割を持つ *Helicobacter pylori* CagA 蛋白に対するリン酸化型特異抗体を作成し、ヒト血清を用いた抗体価測定系を構築した。胃未分化型胃癌例においては、抗体価が特異的に高値であることを示した。さらに、従来のペプシノゲン法を用いた血清診断においては、PG-II 高値が重要であることを示した。

研究成果の概要（英文）：

We raised an original antibody against *Helicobacter pylori* CagA protein (tyrosine phosphorylated form), and established ELISA system to evaluate the titer of anti-cagA antibody in each patient. Its titer was significantly higher in patients with undifferentiated type gastric cancer. As to the level of pepsinogen (PG), high PG-II level was characteristic in patients with undifferentiated type gastric cancer.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	200,000	60,000	260,000
2011 年度	200,000	60,000	260,000
2012 年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
総計	800,000	240,000	1,040,000

研究分野：消化器内科

科研費の分科・細目：境界医学・病態検査学

キーワード：胃がん、*Helicobacter pylori*

## 1. 研究開始当初の背景

本邦において、胃癌は全癌死亡のうち第2位を占める臨床的に極めて重要な疾患であり、年間の総死亡者数は約5万人とされている。今後、胃癌に対する重要な臨床的アプローチとしては、その一次予防に重点が置かれるべきで

ある。胃癌一次予防としての *H. pylori* 除菌治療は現実的なものとなりつつあるが、現時点での最良の臨床的対応は、胃癌発症高危険群を同定し、その患者に対する重点対応（選択的除菌治療）に集約される。胃癌のうち、壮年期癌死亡に強く関与しているのは未分化型

胃癌であるが、これまでマススクリーニングに応用できる臨床マーカーはない。

## 2. 研究の目的

抗 CagA-P 抗体測定系を作製するとともに、本測定系をマススクリーニングへ応用し、未分化型胃癌発症高危険群同定による選択的除菌治療に役立てることを目的とする。未分化型胃癌のハイリスクグループを同定し、それらの症例群に対して選択的な除菌治療を行なうことにより、胃がんの一次予防、死亡率低下を得ることを目的とする。

## 3. 研究の方法

ヘリコバクターピロリ由来チロシンリン酸化型 CagA 蛋白(CagA-P)に対する抗体を作成し、ヒト胃粘膜における発現を解析する。更に、CagA-P 蛋白に対するヒト血清抗体価測定系を確立し、未分化型胃癌症例における抗体価を測定し、高危険度の絞り込への有用性を評価する。さらに、従来のペプシノゲンを用いた血清診断パネルの有用性も併せて評価する。

## 4. 研究成果

胃がん発生に重要な役割を持つ *Helicobacter pylori* CagA 蛋白に対するリン酸化型特異抗体を作成し、ヒト血清を用いた抗体価測定系を構築した。胃未分化型癌症例においては、抗体価が特異的に高値であることを示した。さらに、従来のペプシノゲン法を用いた血清診断においては、PG-II 高値が重要であることを示した。

これらの知見は胃がん一次予防のための重要な知見となるが、2013年2月、新たにヘリコバクターピロリ感染胃炎が除菌適応疾患として追加され、全てのヘリコバクターピロリ感染者が除菌対象となった。本邦における胃がん一次予防は、これまでの選択的除菌

という戦略から、網羅的な除菌へ大きく方向変換したことになる。今後の当該研究は、その国策に呼応するような方略で進めていくことになる。

## 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 20 件)

1. Takamura A, Ito M, (他 5 名, 2 番目): High Expression of the Gastrin Receptor Protein in the Injured Mucosa with *Helicobacter pylori*-associated Gastritis. *Dig Dis Sci* 58:634-40, 2013. 査読有
2. Ito M, (他 7 名, 1 番目): Serum screening for detection of high-risk group for early-stage diffuse type gastric cancer in Japanese. *J Gastroenterol Hepatol*, 27: 598-602, 2012. 査読有
3. Shimatani T, Ito M, (他 10 名, 6 番目): Predicting the efficacy of proton pump inhibitors in patients with non-erosive reflux disease before therapy using dual-channel 24-h esophageal pH monitoring. *J Gastroenterol Hepatol*, 27: 899-906, 2012. 査読有
4. Matsuo T, Ito M, (他 5 名, 2 番目): Gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication therapy: a new form of gastric neoplasia. 85: 61-67, 2012. 査読有
5. Manabe N, Ito M, (他 8 名, 3 番目): Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial. *Diseases of the Esophagus*, 25: 373-380, 2012. 査読有
6. Tatsugami M, Ito M, (他 5 名, 2 番目): Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 21:2101-2107, 2012. 査読有
7. Okanobu H, Ito M, (他 12 名, 2 番目): Evaluation of Individual Risk in Nonvariceal Gastrointestinal Bleeding Patients with NSAID Administration: A Multicenter Study in Japan. 86(3): 187-193, 2012. 査読有

8. 村上和成, 伊藤公訓, (他 2 名, 2 番目): 座談会: H. pylori 感染症診療のこれから. 日本消化器病学会雑誌, 109(1): 60-75, 2012. 査読無
  9. Takamura A, Ito M, (他 7 名, 2 番目): Helicobacter pylori cagA polymorphism and gastric inflammation: An international comparison between Japanese and Brazilian patients. Scand J Gastroenterol, 46: 1051-1056, 2011. 査読有
  10. Tanaka A, Ito M, (他 7 名, 7 番目): Histological evaluation of patients with gastritis at high risk of developing gastric cancer using a conventional index. Pathol Res Pract, 207: 354-358, 2011. 査読有
  11. Tatsugami M, Ito M, (他 13 名, 2 番目): Plaunotol induces a comparative increase of acidic mucin fraction in gastric juice. Hepato-gastroenterology, 58: 663-668, 2011. 査読有
  12. Matsuo T, Ito M, (他 4 名, 2 番目): Low prevalence of Helicobacter pylori - negative gastric cancer among Japanese. Helicobacter, 16: 415-419, 2011. 査読有
  13. 伊藤公訓, 辰上雅名, (他 7 名, 1 番目): Helicobacter pylori 除菌後の胃癌. 胃と腸, 46(1): 83-87, 2011. 査読無
  14. 伊藤公訓, 北村正輔, (他 12 名, 1 番目): 若年者胃癌の特徴 中年に認める胃癌との相違-若年者胃癌のリスク. 胃と腸, 46(9): 1325-1332, 2011. 査読無
  15. 伊藤公訓, 松尾泰治, (他 8 名, 1 番目): Helicobacter Pylori 除菌後長期経過による内視鏡所見の変化. Helicobacter Research, 15(6): 4-6, 2011. 査読無
  16. 春間 賢, 伊藤公訓, (他 8 名, 9 番目): 胃癌の背景胃粘膜. 胃がん perspective, 3(4): 16-22, 2011. 査読無
  17. 岡 志郎, 伊藤公訓, (他 8 名, 6 番目): 内視鏡検診で発見された未分化型早期胃癌の 2 例. 日本消化器がん検診学会雑誌, 49(6): 1121-1126, 2011. 査読無
  18. Ito M: Helicobacter pylori eradication for gastric cancer prevention. Expert Rev Anticancer Ther, 10(1): 1-3, 2010. 査読有
  19. Wada Y, Ito M, (他 4 名, 2 番目): Relationship between Helicobacter pylori tyrosine-phosphorylated CagA-related markers and the development of diffuse-type gastric cancers: A case-control study. Digestion, 82: 10-17, 2010. 査読有
  20. Imagawa S, Ito M, (他 4 名, 2 番目): Helicobacter pylori dupA and gastric acid secretion are negatively associated with gastric cancer development. J Med Microbiol. 59(Pt 12): 1484-1489, 2010. 査読有
- [学会発表] (計 26 件)
1. 胃腫瘍内視鏡治療症例から考える ABC 分類の注意点, 第 18 回ヘリコバクター学会学術集会, 2012, 保田智之, 伊藤公訓, 吉原正治, 松本陽子, 松尾泰治, 高田俊介, 田中信治, 茶山一彰, シンポジウム, 岡山, 2012. 6. 29-6. 30
  2. 胃がんリスク評価を用いた胃がん検診の展開, JDDW2012 第 50 回日本消化器がん検診学会大会, 第 54 回日本消化器病学会大会, 第 84 回日本消化器内視鏡学会総会合同, 2012, 伊藤公訓, 吉原正治, 茶山一彰. シンポジウム, 神戸, 2012. 10. 10-10. 13
  3. 胃がんリスク評価の課題と検診体制についての考察, 第 43 回日本消化器がん検診学会中国四国地方会, 2012, 伊藤公訓, 吉原正治, 日山 亨, 田中信治, 茶山一彰. シンポジウム, 松山, 2012. 12. 15-12. 16
  4. Helicobacter pylori 除菌後発見胃癌の腫瘍表層に出現する低異型度上皮, JDDW2012 第 54 回日本消化器病学会大会, 第 84 回日本消化器内視鏡学会総会, 第 50 回日本消化器がん検診学会大会合同, 2012, 松尾泰治, 伊藤公訓, 茶

- 山一彰. パネルディスカッション, 神戸, 2012. 10. 13
5. ヘリコバクターピロリ陰性胃がんの現状, 第 51 回日本消化器がん検診学会総会附置研究会, 2012, 伊藤公訓, 松尾泰治, 保田智之, 松本陽子, 茶山一彰, 吉原正治, 日山 亨, 田中信治, 附置研究会, 熊本, 2012. 6. 1-6. 2
  6. H. pylori 除菌療法が奏功した低蛋白血症合併 lymphocytic gastritis の 1 例, 第 8 回日本消化管学会総会学術集会, 2012, 高田俊介, 香川幸一, 保田智之, 青山大輝, 斧山美恵子, 中山奈那, 林 亮平, 松尾泰治, 品川 慶, 金尾浩幸, 岡 志郎, 吉田成人, 日山 亨, 上野義隆, 伊藤公訓, 北台靖彦, 田中信治, 吉原正治, 茶山一彰. 一般演題, 仙台市, 2012. 2. 10-11
  7. Helicobacter pylori から考察する胃癌診療の将来像, 第 114 回広島消化器病研究会, 2012, 松尾泰治, 伊藤公訓, 高田俊介, 保田智之, 松本陽子, 岡 志郎, 吉田成人, 日山 亨, 上野義隆, 北台靖彦, 田中信治, 吉原正治, 茶山一彰. 一般演題, 広島市, 2012. 4. 7
  8. ベトナムにおける胃癌検診導入に向けての予備的研究(国際共同研究)の概要, 第 43 回日本消化器がん検診学会中国四国地方会, 2012, 日山 亨, 吉原正治, 伊藤公訓, 茶山一彰, 田中信治, Quach Trong Duc, 上村直美, 嶋本文雄. 一般演題, 松山, 2012. 12. 15
  9. これからの胃がん検診における胃がんハイリスク絞り込みの位置づけ, 第 41 回日本消化器がん検診学会中国四国地方会, 2011, 日山 亨, 吉原正治, 伊藤公訓, 吉田成人, 田中信治, 茶山一彰. シンポジウム, 高知市, 2011. 2. 5-6
  10. 胃がん検診における検体検査による胃がんハイリスク絞り込み, 第 50 回日本消化器がん検診学会総会, 2011, 伊藤公訓, 吉原正治, 茶山一彰. シンポジウム, 東京都, 2011. 5. 20-22
  11. 胃がん検診の現状とリスク分類を加味した展開, 第 42 回日本消化器がん検診学会中国四国地方会, 2011, 伊藤公訓, 吉原正治, 日山 亨, 田中信治, 茶山一彰. シンポジウム, 宇部市, 2011. 12. 10
  12. Helicobacter pylori 陰性症例に発生した胃癌の特徴, 第 82 回日本消化器内視鏡学会総会・第 53 回日本消化器病学会大会・第 9 回日本消化器外科学会大会・第 49 回日本消化器がん検診学会大会 合同, 2011, 松尾泰治, 伊藤公訓, 茶山一彰. パネルディスカッション, 福岡市, 2011. 10. 20-23
  13. 胃炎と胃癌スクリーニング: 重要な内視鏡所見は?, 第 35 回日本消化器内視鏡学会セミナー, 2011, 伊藤公訓. 教育講演, 名古屋市, 2011. 8. 19
  14. Trends in the prevalence of Helicobacter pylori infection and histological gastritis in young Japanese individuals across the 1970s, the 1990s, and 2010s - results of a 40 - year comparison study, American Gastroenterological Association (AGA) 2011 Kamada T, Ito M, Manabe N, Kusunoki H, Sato Y, Inoue K, Shiotan A, Hata J, Tanaka S, Haruma K. 一般演題, Chicago, USA, 2011. 5. 7-10
  15. 除菌後発見胃癌の特性, 第 97 回日本消化器病学会総会, 2011, 松尾泰治, 伊藤公訓, 高田俊介, 北村正輔, 佐々木敦

- 紀, 北台靖彦, 田中信治, 茶山一彰.  
一般演題, 東京都, 2011. 5. 13-15
16. 内視鏡による H. pylori 除菌診断, 第  
81 回日本消化器内視鏡学会総会附置研  
究会 「慢性胃炎の内視鏡診断確立のた  
めの研究会」報告会, 2011, 伊藤公訓, 加  
藤元嗣, 中島滋美. 一般演題, 名古屋  
市, 2011. 8. 19
17. H. pylori 抗体陽性率の変化と  
H. pylori 未感染胃粘膜に生じた胃癌例  
について, 第 49 回日本消化器がん検診  
学会大会, 2011, 松尾泰治, 吉原正治,  
伊藤公訓, 高田俊介, 保田智之, 日山  
亨, 田中信治, 茶山一彰. 一般演題, 福  
岡市, 2011. 10. 20-23
18. Gastric cancer developing after  
Helicobacter pylori eradication  
therapy, 19th United European  
Gastroenterology Week (UEGW) 2011,  
Matsuo T, Ito M, Tatsugami M, Takata  
S, Tanaka S, Chayama K. 一般演  
題, Stockholm, Sweden, 2011. 10. 22-26
19. 範囲診断が困難であった長期除菌後発  
見胃癌の 1 例, 第 96 回日本消化器病学会  
中国支部例会, 2011, 頼田尚樹, 高田  
俊介, 弓削 亮, 保田智之, 青山大輝,  
斧山美恵子, 中山奈那, 林 亮平, 松  
尾泰治, 品川 慶, 金尾浩幸, 岡 志  
郎, 吉田成人, 日山 亨, 上野義隆,  
伊藤公訓, 北台靖彦, 田中信治, 吉原  
正治, 茶山一彰. 一般演題, 岡山  
市, 2011. 12. 3-4
20. 平成 19 年以降に判決が出された胃が  
ん・大腸がんの検査に関する訴訟事例  
の検討, 第 42 回日本消化器がん検診学  
会中国四国地方会, 2011, 日山 亨, 岡  
志郎, 吉田成人, 上野義隆, 伊藤公訓,  
北台靖彦, 田中信治, 茶山一彰, 吉原  
正治. 一般演題, 宇部市, 2011. 12. 10-11
21. 緊急内視鏡を要する上部消化管出血例  
の多施設調査 -NSAID 起因性潰瘍の実  
態とその予防法について, 第 94 回日本  
消化器病学会中国支部例会・第 105 回日  
本消化器内視鏡学会中国地方会 合  
同, 2010, 北村正輔, 伊藤公訓, 高田  
俊介, 田中信治, 茶山一彰. シンポジウ  
ム, 松江市, 2010. 11. 6-7
22. NSAIDs による消化管傷害と治療戦  
略, Sapporo GI Forum 2010, 2010, 伊藤公  
訓. 特別講演, 札幌市, 2010. 10. 16
23. 未分化型胃癌の血清学的高危険群の設  
定, 第 49 回日本消化器がん検診学会総  
会附置研究会 胃内視鏡検診研究  
会, 2010, 日山 亨, 吉原正治, 伊藤公  
訓, 和田慶洋, 高田俊介, 辰上雅名,  
北村正輔, 松尾泰治, 岡 志郎, 吉田  
成人, 田中信治, 茶山一彰. 一般演題,  
宜野湾市, 2010. 6. 11-12
24. 径 12mm 大の山田Ⅲ型病変を伴った A  
型胃炎合併多発微小胃カルチノイドの  
1 例, 第 93 回日本消化器病学会中国支部  
例会, 2010, 東山 真, 岡 志郎, 田中  
信治, 佐野村洋次, 野田育江, 今川宏  
樹, 吉田成人, 日山 亨, 上野義隆,  
伊藤公訓, 北台靖彦, 吉原正治, 茶山  
一彰. 一般演題, 下関市, 2010. 6. 12
25. Helicobacter pylori caga  
polymorphism and histologic  
gastritis: an international  
comparison between Japanese and  
Brazilian patients, 18th United  
European Gastroenterology Week  
(UEGW) 2010, Takata S, Ito M, Tanaka  
S, Takamura A, Imagawa S, Teixeira CR,  
Kamada T, Haruma K, Chayama K. 一般  
演題, Barcelona, Spain, 2010. 10. 23-27

26. 胃癌組織の粘液形質と胃粘膜炎症 -除菌後発見胃癌からの考察-, 第5回消化管の炎症を考える会, 2010, 松尾泰治, 伊藤公訓, 高田俊介, 北村正輔, 佐々木敦紀, 北台靖彦, 田中信治, 茶山一彰. 一般演題, 東京, 2010. 10. 30

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 公訓 (MASANORI ITO)  
広島大学・医歯薬保健学研究院・講師  
研究者番号：60325206

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：