

令和元年9月11日現在

機関番号：37407

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09446

研究課題名(和文) 遺伝要因と環境要因による急性心筋梗塞発症、進展、再発リスクの臨床的・基礎的検討

研究課題名(英文) Analysis of onset, progression, and recurrence of acute myocardial infarction from the view of genetic and environmental factors

研究代表者

掃本 誠治 (Hokimoto, Seiji)

九州看護福祉大学・看護福祉学部・教授

研究者番号：30535638

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ヘリコバクター・ピロリ感染と胃癌の関係は広く知られているが、本研究で動脈硬化性疾患である急性心筋梗塞との関連性が示唆された。具体的には、ピロリ感染の環境要因とインターロイキン1遺伝子多型の遺伝要因の合併が急性心筋梗塞発症に関与し、またアルデヒド脱水素酵素2(ALDH2)遺伝子多型は急性心筋梗塞後の心筋障害の程度と関連していた。また、動脈硬化病変であるヒト腹部大動脈瘤血管壁に、ピロリ菌が産生するCagAタンパク質の存在を示した。以上から、遺伝・環境要因からみた動脈硬化性疾患である急性心筋梗塞の発症・進展・再発リスクを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヘリコバクター・ピロリ菌と胃癌との関連は報告されてきたが、本研究でヘリコバクター・ピロリ感染とヒト血管動脈硬化との関連性が示され、中でも急性心筋梗塞発症への関与が示唆された。特に本邦で多いピロリ菌産生のCagAタンパク質が何らかの方法で血流によって血管組織に移行し、動脈硬化の発症、進展に関連している可能性が示された。除菌による胃癌抑制のみならず、動脈硬化性心臓血管病を抑制する可能性を示したことで、学術的にも社会的にも意義のある研究である。

研究成果の概要(英文)： We indicated that acute myocardial infarction, one of the atherosclerotic diseases, may be associated with CagA positive helicobacter pylori. Onset of acute myocardial infarction was related with pylori infection and genetic polymorphism of interleukin 1, and severity of myocardial damage after acute myocardial infarction was associated with ALDH2 polymorphism. The immunostaining of CagA protein produced by pylori was found in the endothelium of abdominal aortic aneurysm in a patient with pylori positive, but not in a pylori negative patient. For the first time, the presence of CagA protein was demonstrated in the human atherosclerotic vascular tissue. Through this study, we clarified the risk of onset, progression, and recurrence in patients with acute myocardial infarction from the view point of environmental and genetic factors.

研究分野：循環器

キーワード：動脈硬化 ヘリコバクター・ピロリ感染 急性心筋梗塞 環境要因 遺伝要因

## 1. 研究開始当初の背景

ヘリコバクター・ピロリ感染の中でも、CagA タンパク質産生ピロリ菌は胃潰瘍、胃癌の発症に関与するだけでなく、近年心筋梗塞との関連も報告されており、本邦の中老年では高い感染率を示し、日本を含むアジアでは90%以上が胃癌発症と関連するCagA タンパク質産生ピロリ菌である。CagA タンパク質は、エクソソームにより血流を介して動脈硬化プラーク内に浸潤する可能性が指摘されており、炎症性サイトカインであるIL-1 遺伝子変異による炎症持続の状態と共存することにより胃癌発症リスクが高値となる(El-Omar EM, et al. Nature 2000, El-Omar EM, et al. Gut 2001)。

一方、アルコール代謝でアセトアルデヒドを酸化するアルデヒド脱水素酵素2 (ALDH2) は遺伝子多型に酵素活性が左右され、単に飲酒の可否のみならず、多くの疾患の発生、薬物代謝と関連することが近年明らかになってきた。特に、我々はALDH2 遺伝子変異保有者では、急性心筋梗塞、冠縮性狭心症発症リスクが高値であることを報告してきた(Morita K, et al. Toxicol Lett 2015, Mizuno Y, et al. Circulation 2015)。この、ALDH2 遺伝子変異は白人にはみられず、アジア人に約45%みられ、変異遺伝子保有者では、血中、組織中に毒性をもつアセトアルデヒドを分解できず蓄積するため胃癌、肝臓癌などの癌化率が増加し、喫煙(環境要因)との合併で、急性心筋梗塞の発症リスクが増加する。

## 2. 研究の目的

環境要因としてCagA タンパク質産生ピロリ感染、遺伝要因としてIL-1 遺伝子変異、ALDH2 遺伝子多型等を測定することで、動脈硬化性心血管疾患の発症、進展、再発との関連を明らかにでき、遺伝要因と環境要因の併存でハイリスク集団を層別化し、新たな急性心筋梗塞治療・予防の開発を目指すこと。

## 3. 研究の方法

- ①急性心筋梗塞患者とコントロール群のヘリコバクター・ピロリ感染(環境要因)とインターロイキン1 遺伝子多型(遺伝要因)を血液検査にて測定し、その特徴を明らかにする。
- ②急性心筋梗塞で経皮的冠動脈インターベンション(PCI)を施行した患者6例においてヘリコバクター・ピロリ抗体陽性6例において早期除菌群と晚期除菌群に分けて経過をフォローし、除菌が心血管イベント再発に及ぼす影響を前向き研究にて検討する。また、急性心筋梗塞に対する経皮的冠動脈インターベンション(PCI)後の心筋障害の程度をALDH2 遺伝子多型(遺伝要因)と喫煙(環境要因)で分けて、その特徴を明らかにする。急性心筋梗塞のためステント留置術を受けた129例において、心筋障害の指標として血中クレアチンフォスフォキナーゼ(CPK)、血漿B型ナトリウム利尿ペプチド(BNP)を、左室リモデリングの指標として左室拡張末期径(LVDd)、左室収縮末期径(LVDs)を心エコーで測定し、ALDH2 遺伝子多型ごとに比較検討を行うことでALDH2 遺伝子多型の心筋障害に及ぼす影響を評価する。
- ③ピロリ菌が産生するCagA タンパク質と動脈硬化の関連を明らかにするため、動脈硬化性疾患であるヒト腹部大動脈瘤血管壁をサンプルとしてCagA タンパク質抗体で免疫染色を行う。腹部大動脈瘤血管壁は人工血管置換術時に採取する。CagA タンパク質抗体は市販購入し、通常の免疫染色を行う。

## 4. 研究成果

- ①急性心筋梗塞82例、対照群82例による症例対照研究で、急性心筋梗塞ではヘリコバクター・ピロリ菌感染+インターロイキン1 遺伝子多型保有者が45%で、対象の19%に比し有意に高値であり、血管内皮機能の指標であるEndo-PATにおいて有意に低値で内皮機能障害が多く、高感度CRPは高値であった。これは、ピロリ感染と炎症性サイトカインであるインターロイキン1 遺伝子多型保有者で炎症傾向のある遺伝背景のある人では、急性心筋梗塞発症リスクが高値であることを示している。さらに、急性冠症候群253例の検討では、ピロリ陽性は44.3%、IL-1 $\beta$ の511C/C、C/T、T/Tの比率はそれぞれ、30.4%、45.6%、24.0%であった。またIL-RN\*2 alleleの頻度は13.7%だった。この急性冠症候群をピロリ菌陽性かつインターロイキン1 遺伝子多型かつ喫煙群(21例)とそれ以外群(232例)に分けて、3年間の心血管イベントを比較すると、3因子陽性群で有意にイベント率が高値であった(Log rank P=0.012)。以上より、ピロリ菌感染とIL-1 遺伝子多型に喫煙が加わることで、心血管イベント再発リスク高値となることが明らかとなった。また、これらのピロリ感染(環境要因)、インターロイキン1 遺伝子多型(遺伝要因)、喫煙(環境要因)の3因子が合併すると急性冠症候群のなかでもST上昇型急性心筋梗塞の比率が高値であった。急性冠症候群の中においてST上昇型急性心筋梗塞は欧米に比し本邦では多い傾向があるが、ヘリコバクター・ピロリ感染率は欧米に比し先進国の中では本邦は多い比率であるので、疫学的にも一致する所見であった。
- ②急性心筋梗塞で経皮的冠動脈インターベンション(PCI)を施行し成功した中で、ヘリコバクター・ピロリの抗体陽性者6名に対し、ヘリコバクター・ピロリ早期除菌群と晚期除菌群に分けて心血管イベント再発の経過をみたが、人数が少なくまだ有意差はでていない。今後症例数を増やし経過をみる必要がある。また、急性心筋梗塞のためステント留置術を受けた129例の心筋障害の程度とALDH2 遺伝子多型の関連性において、ALDH2 酵素活性低下あるいは機能喪失を示す

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

ALDH2\*2 アレル(対立遺伝子)を有する多型は 129 例中 65 例 (50.4%) にみられ (ALDH2 遺伝子多型有り群)、酵素活性が正常である\*1/\*1wild タイプは 64 例 (49.6%) であった。これは、急性心筋梗塞を発症していない一般的な日本人の分布において wild タイプが 40~45%であることを考えると急性心筋梗塞の発症そのものが ALDH2 多型を有する人に多いことを示唆している。

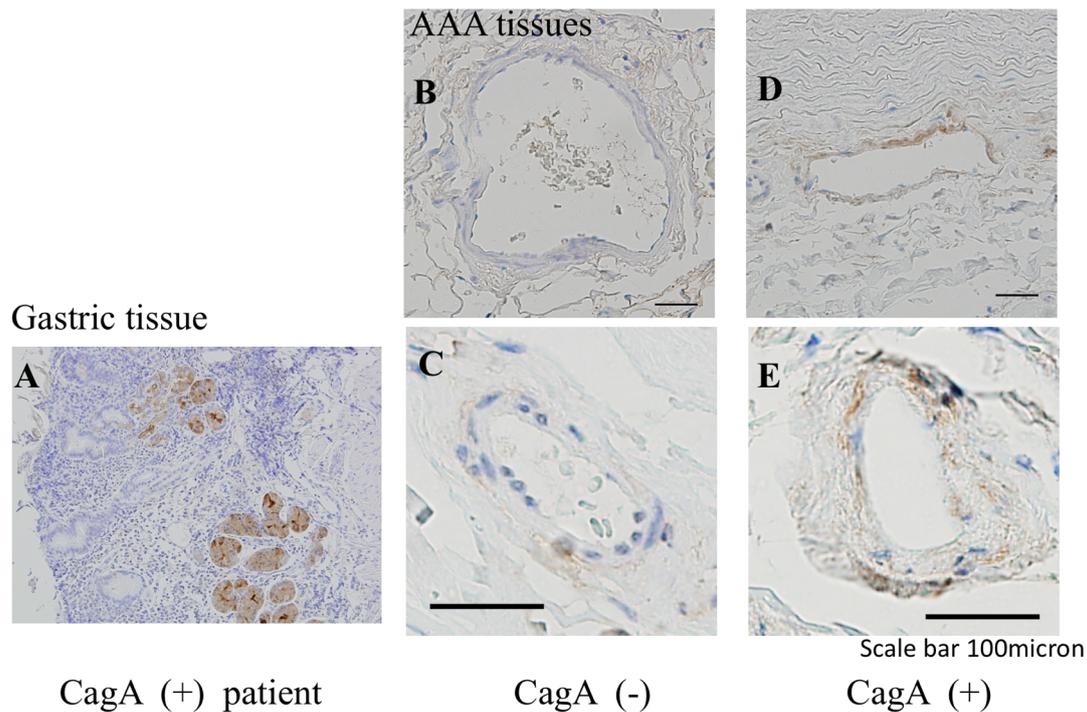
#### 図 CagA 抗体染色

A: CagA 抗体陽性患者の胃組織 CagA タンパク質の存在 ポジティブコントロール

B: CagA 抗体陰性患者の腹部大動脈瘤組織、CagA タンパク質は存在しない、C: 強拡大

D: CagA 抗体陽性患者の腹部大動脈瘤組織、CagA タンパク質存在、E: 強拡大

AAA: Aortic abdominal Aneurysm



さらに、max CPK は ALDH2 遺伝子多型有り群で有意に高値、血漿 BNP 濃度は遺伝子多型有り群で急性期と退院時に有意に高値で慢性期は有意差なかった。ALDH2 多型保有患者では、急性心筋梗塞後同じように経皮的冠動脈インターベンションを受けても心筋障害が大きいことを示唆している。LVDs は多型有り群で急性期に有意に高値だったが退院時、慢性期で有意差なかった。左室拡張期末期径 (LVDd) は各経過で有意差を認めなかった。内服加療の影響があり、さらなる検討が必要である。

③ヒト血管組織、特に動脈硬化病変組織における CagA タンパク質産生ピロリ菌の評価実験では、CagA 陽性患者からの胃粘膜組織を免疫染色したところ、陽性所見が得られポジティブコントロールとした。次に、動脈硬化性腹部大動脈瘤の人工血管置換術時に切除された組織を予め術前に判明していた CagA 抗体陽性の患者と陰性の患者で免疫染色を行った。

図のように、大動脈の内膜組織に CagA 抗体陽性患者では染色され、陰性の患者では染色されなかった。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 11 件)

1. Chan FKL, Goh KL, Reddy N, Fujimoto K, Ho KY, Hokimoto S, Jeong YH, Kitazono T, Lee HS, Mahachai V, Tsoi KKF, Wu MS, Yan BP and Sugano K. Management of patients on antithrombotic agents undergoing emergency and elective endoscopy: joint Asian Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) and Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE) practice guidelines. Gut. 2018;67:405-417.
2. Kato M, Uedo N, Hokimoto S, Ieko M, Higuchi K, Murakami K and Fujimoto K. Guidelines for Gastroenterological Endoscopy in Patients Undergoing Antithrombotic Treatment: 2017 Appendix on Anticoagulants Including Direct Oral Anticoagulants. Dig Endosc. 2018;30:433-440.

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

3. Sueta D, Hokimoto S, Hashimoto Y, Sakamoto K, Hosokawa H, Nishigami K, Sato K, Fujisue K, Kojima S, Takahashi T, Hanzawa K, Ogawa H, Tsujita K, Kumamoto Earthquake T and Embolism Protection Project I. Venous Thromboembolism Caused by Spending a Night in a Vehicle After an Earthquake (Night in a Vehicle After the 2016 Kumamoto Earthquake). *Can J Cardiol.* 2018;34:813 e9-813 e10.
4. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, Takashima H, Abe M, Amiya E, Ogawa T, Ozaki Y, Sakuma I, Nakagawa Y, Hibi K, Hiro T, Fukumoto Y, Hokimoto S, Miyauchi K, Yamazaki T, Ito H, Otsuji Y, Kimura K, Takahashi J, Hirayama A, Yokoi H, Kitagawa K, Urabe T, Okada Y, Terayama Y, Toyoda K, Nagao T, Matsumoto M, Ohashi Y, Kaneko T, Fujita R, Ohtsu H, Ogawa H, Daida H, Shimokawa H, Saito Y, Kimura T, Inoue T, Matsuzaki M and Nagai R. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): A Randomized Superiority Trial. *Circulation.* 2018;137:1997-2009.
5. Akasaka T, Sueta D, Arima Y, Tabata N, Takashio S, Izumiya Y, Yamamoto E, Tsujita K, Kojima S, Kaikita K, Kajiwara A, Morita K, Oniki K, Saruwatari J, Nakagawa K and Hokimoto S. CYP2C19 variants and epoxyeicosatrienoic acids in patients with microvascular angina. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2017;15:15-20.
6. Tabata N, Sueta D, Akasaka T, Arima Y, Sakamoto K, Yamamoto E, Izumiya Y, Yamamuro M, Tsujita K, Kojima S, Kaikita K, Morita K, Oniki K, Saruwatari J, Nakagawa K and Hokimoto S. Helicobacter pylori Seropositivity in Patients with Interleukin-1 Polymorphisms Is Significantly Associated with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *PLoS One.* 2016;11:e0166240.
7. Tabata N, Hokimoto S, Akasaka T, Sueta D, Arima Y, Sakamoto K, Yamamoto E, Izumiya Y, Yamamuro M, Tsujita K, Kojima S, Kaikita K, Morita K, Oniki K, Saruwatari J, Nakagawa K and Ogawa H. Helicobacter Pylori-seropositivity along with genetic and environmental factors predicts clinical outcome after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2016;212:54-6.
8. Hokimoto S, Tabata N, Yamanaga K, Sueta D, Akasaka T, Tsujita K, Sakamoto K, Yamamoto E, Yamamuro M, Izumiya Y, Kaikita K, Kojima S, Matsui K and Ogawa H. Prevalence of coronary macro- and micro-vascular dysfunctions after drug-eluting stent implantation without in-stent restenosis. *Int J Cardiol.* 2016;222:185-194.
9. Akasaka T, Sueta D, Arima Y, Tabata N, Takashio S, Izumiya Y, Yamamoto E, Yamamuro M, Tsujita K, Kojima S, Kaikita K, Kajiwara A, Morita K, Oniki K, Saruwatari J, Nakagawa K, Ogata Y, Matsui K and Hokimoto S. Association of CYP2C19 variants and epoxyeicosatrienoic acids on patients with microvascular angina. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;311:H1409-H1415.
10. Hokimoto S, Tabata N, Sueta D, Akasaka T, Tsujita K, Sakamoto K, Kaikita K, Kojima S and Ogawa H. The real-world prevalence of cardiovascular events related to coronary spasm after percutaneous coronary intervention. *J Cardiol.* 2016;68:20-8.
11. Akasaka T, Hokimoto S, Sueta D, Tabata N, Sakamoto K, Yamamoto E, Yamamuro M, Tsujita K, Kojima S, Kaikita K, Kajiwara A, Morita K, Oniki K, Saruwatari J, Nakagawa K, Ogata Y and Ogawa H. Sex differences in the impact of CYP2C19 polymorphisms and low-grade inflammation on coronary microvascular disorder. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;310:H1494-500.

〔学会発表〕（計 3 件）

1. 発表者 掃本誠治 Management and prevention of cardiovascular diseases 国際協力機構 JICA 研修 マレーシア国別 2018 年
2. 発表者 掃本誠治 消化器・循環器領域における抗血栓療法 of 最近の話題 諫早医師会学術講演会 2018
3. 発表者 田畑範明 急性冠症候群における CagA 蛋白産生 Helicobacter pylori 菌感染と宿主 Interleukin-1 遺伝子多型の関連 第 122 回日本循環器学会九州地方会 2017
4. 発表者 掃本誠治 冠動脈疾患における抗血小板療法～消化管障害を含めて～大阪健都 Meeting 2017

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

出願年：  
国内外の別：

○取得状況（計 0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等  
該当なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：花谷信介  
ローマ字氏名：Hanatani Shinsuke  
所属研究機関名：熊本大学  
部局名：医学部附属病院  
職名：非常勤診療医師  
研究者番号（8桁）：40755443

研究分担者氏名：有馬勇一郎  
ローマ字氏名：Arima Yuichiro  
所属研究機関名：熊本大学  
部局名：大学院生命科学研究部  
職名：助教  
研究者番号（8桁）：60706414

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：  
ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。