

機関番号：13802

研究種目：基盤研究C

研究期間：2008～2010

課題番号：20590718

研究課題名（和文）

ゲノム解析に基づくNSAID潰瘍高リスク群の設定及びその効率的な予防戦略の確立

研究課題名（英文）

Development of genomics-based prophylaxis strategy for NSAID ulcer

研究代表者

古田 隆久 (FURUTA TAKAHISA )

浜松医科大学・医学部付属病院・准教授

研究者番号：10303546

研究成果の概要（和文）：

SAID 潰瘍のリスクファクターについて薬物動態の観点から検討を行い、個別化療法に応用することを目的に研究を行った。健常ボランティアに対しナプロキセンを内服後の胃粘膜傷害を評価し、胃粘膜傷害に関わる因子を検討した。CYP2C9\*3 アレル保持者で胃粘膜傷害の程度が高く、CYP2C9\*3 は NSAID 潰瘍のリスクファクターと考えられた。しかし、CYP2C9\*1/\*1 でも比較的重度の粘膜傷害を呈する例があり、この遺伝子多型のみでは、リスク評価に限界があると考えられた。そこで、 $^{13}\text{C}$ -naproxen を応用することとした。この化合物は代謝される際に  $^{13}\text{C}$  の部分が二酸化炭素、すなわち、 $^{13}\text{CO}_2$  となるため、内服後の呼気中に出現する  $^{13}\text{CO}_2$  はナプロキセンの代謝の指標となる。そこで、前述のボランティアに対して  $^{13}\text{C}$ -naproxen 内服後の呼気中の  $^{13}\text{CO}_2$  とナプロキセン内服後の胃粘膜傷害の相関を検討したところ有意な相関関係をみとめたため、この  $^{13}\text{C}$ -naproxen はナプロキセンの胃粘膜傷害の予測マーカーと考えられた。同様の検討を他の NSAID (Indomethacin) で行ったところ同様な結果が得られたため、本試験は NSAID の胃粘膜傷害の予測マーカーとなると考えられた。

そこで、新たにボランティアを募集し、ナプロキサン単独内服群 (N 群)、ナプロキサンとランソプラゾール内服群 (NL 群)、そして、 $^{13}\text{C}$ -naproxen を行いリスクの高いと判断された者のみナプロキサンにランソプラゾールを併用した (低リスクではナプロキサンのみ) テーラーメイド群 (T 群) を前向きに比較検討した。すると、N 群に比較して NL 群は有意に胃粘膜傷害が低値であったが、T 群も同様に N 群と比較して有意に低く、NL 群と同様であった。今回も CYP2C9\*3 アレル保持者は  $^{13}\text{C}$ -naproxen にて高リスクと判断されていた。以上より、NSAID の胃粘膜傷害には NSAID の代謝がかかわり、CYP2C9\*3 はリスク要因と考えられたが、 $^{13}\text{C}$ -naproxen も同様にリスクの予測マーカーとなりえると考えられた。

研究成果の概要（英文）：

We found that CYP2C9\*3 allele was the risk factor for NSAID ulcer. We also developed the  $^{13}\text{C}$ -naproxen breath test, which could easily estimate the activity of CYP2C19 in each subject and be a predictive marker of NSAID -induced gastric lesion.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：

NSAID、CYP2C9、胃粘膜傷害、遺伝子多型、個別化療法

### 1. 研究開始当初の背景

高齢化が進み、アスピリン・消炎鎮痛剤等の NSAID の使用頻度が増加するにつれ、NSAID による潰瘍が増加している。NSAID の代謝に CYP2C9、CYP2C8、UGT1A6 が関与しており、それぞれの酵素活性に遺伝的多型性があることが知られている。

### 2. 研究の目的

NSAID 潰瘍の効率的な予防法確立のために、ゲノム情報を活用する方策を確立し、その有効性を確認する。

### 3. 研究の方法

健常ボランティアに対しナプロキセンを内服後の胃粘膜傷害を評価し、胃粘膜傷害に関わる因子を検討した。

### 4. 研究成果

CYP2C9\*3 アレル保持者で胃粘膜傷害の程度が高く、CYP2C9\*3 は NSAID 潰瘍のリスクファクターと考えられた。しかし、CYP2C9\*1/\*1 でも比較的重度の粘膜傷害を呈する例があり、この遺伝子多型のみでは、リスク評価に限界があると考えられた。そこで、<sup>13</sup>C-naproxen を応用することとした。この化合物は代謝される際に <sup>13</sup>C の部分が二酸化炭素、すなわち、<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> となるため、内服後の呼気中に出現する <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> はナプロキセンの代謝の指標となる。そこで、前述のボランティアに対して <sup>13</sup>C-naproxen 内服後の呼気中の <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> とナプロキセン内服後の胃粘膜傷害の相関を検討したところ有意な相関関係をみとめたため、この <sup>13</sup>C-naproxen はナプロキセンの胃粘膜傷害の予測マーカーと考えられた。同様の検討を他の NSAID (Indomethacin) で行ったところ同様な結果が得られたため、本試験は NSAID の胃粘膜傷害の予測マーカーとな

ると考えられた。

そこで、新たにボランティアを募集し、ナプロキサン単独内服群 (N 群)、ナプロキサンとランソプラゾール内服群 (NL 群)、そして、<sup>13</sup>C-naproxen を行いリスクの高いと判断された者のみナプロキサンにランソプラゾールを併用した (低リスクではナプロキサンのみ) テーラーメイド群 (T 群) を前向きに比較検討した。すると、N 群に比較して NL 群は有意に胃粘膜傷害が低値であったが、T 群も同様に N 群と比較して有意に低く、NL 群と同様であった。今回も CYP2C9\*3 アレル保持者は <sup>13</sup>C-naproxen にて高リスクと判断されていた。以上より、NSAID の胃粘膜傷害には NSAID の代謝がかかわり、CYP2C9\*3 はリスク要因と考えられたが、<sup>13</sup>C-naproxen も同様にリスクの予測マーカーとなりえると考えられた。

### 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)

1. Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, Nishino M, Yamade M, Ikuma M, Shirai N, Watanabe H, Umemura K, Kimura M, Hishida A. CYP2C19 genotype is associated with symptomatic recurrence of GERD during maintenance therapy with low-dose lansoprazole. **Eur J Clin Pharmacol** 2009; 65:693-8.
2. Furuta T, Kodaira C, Nishino M, Yamade M, Sugimoto M, Ikuma M, Hishida A, Watanabe H, Umemura K. [<sup>13</sup>C]-pantoprazole breath test to predict CYP2C19 phenotype and efficacy of a proton pump inhibitor, lansoprazole. **Aliment Pharmacol Ther** 2009; 30: 294-300.
3. Furuta T, Delchier CM. Helicobacter pylori and Non-malignant Diseases. **Helicobacter** 2009; 14(Suppl. 1) 29-35.
4. Furuta T. Risk and benefit of proton pump inhibitor for patients undergoing anti-platelet therapy

- including clopidogrel. **Intern Med** 2009;48(21):1847-8.
5. Furuta T. Pharmacogenomics in chemotherapy for GI tract cancer. **J Gastroenterol** 2009; 44: 1016-25.
  6. Furuta T, Iwaki T, Umemura K. [<sup>13</sup>C]-Pantoprazole breath test as the predictor of anti-platelet function of clopidogrel. **Eur J Clin Pharmacol** 2010 May;66(5):457-63.
  7. Furuta T, Iwaki T, Umemura K. Influences of different proton pump inhibitors on the anti-platelet function of clopidogrel in relation to CYP2C19 genotype status. **Br J Clin Pharmacol**. 2010 ;70(3):383-92.
  8. Furuta T, Sugimoto M, Kodaira, Nishino M, Yamade M, Uotani T, Ikuma M, Shirai N. The dual therapy with 4 times daily dosing of rabeprazole and amoxicillin as the 3rd rescue regimen for eradication of *H. pylori* **Hepato-Gastroenterology** 2010; 57 (102-103): 1314-9.
  9. Furuta T, Graham DY. Pharmacological aspects of eradication therapy for *H. pylori* infection. **Gastroenterol Clin North Ame** 2010; **39**: 465-80. (IF: 2.558)
  10. Furuta T, Kato M, Sugimoto M, Sasaki M, Kamoshida T, Furukawa K. Inaba T, Tomita T, Shirai T, Ishii N, Nomura H, Konda Y, Asaka M, and the JAPAN GAST STUDY GROUP. Triple therapy with ecabet sodium, amoxicillin and lansoprazole for 2 weeks as the rescue regimen for *H. pylori* infection. **Intern Med** 2011; 50: 369-74.
  11. Kodaira C, Sugimoto M, Nishino M, Yamade M, Shirai N, Uchida S, Ikuma M, Yamada S, Watanabe H, Hishida A, Furuta T. Effect of *MDR1* C3435T polymorphism on lansoprazole in healthy Japanese subjects. **Eur J Clin Pharmacol** 2009; 65: 593-600.
  12. akagaki K, Osawa S, Horio Y, Yamada T, Hamaya Y, Takayanagi Y, Furuta T, Hishida A, Ikuma M. Cytokine responses of intraepithelial lymphocytes are regulated by histamine H(2) receptor. **J Gastroenterol**. 2009;44(4):285-96.
  13. Kodaira C, Osawa S, Mochizuki C, Sato Y, Nishino M, Yamada T, Takayanagi Y, Takagaki K, Sugimoto K, Kanaoka S, Furuta T, Ikuma M. A case of small bowel adenocarcinoma in a patient with Crohn's disease detected by PET/CT and double-balloon enteroscopy. **World J Gastroenterol**. 2009;15(14):1774-8.
  14. Osawa S, Furuta T, Sugimoto K, Kosugi T, Terai T, Yamade M, Takayanagi Y, Nishino M, Hamaya Y, Kodaira C, Yamada T, Iwaizumi M, Takagaki K, Yoshida K, Kanaoka S, Ikuma M. Prospective study of daily low-dose nedaplatin and continuous 5-fluorouracil infusion combined with radiation for the treatment of esophageal squamous cell carcinoma. **BMC Cancer** 2009 Nov 22;9:408.
  15. Sugimoto M, Furuta T, Yamaoka Y. Influence of inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of *Helicobacter pylori*. **J Gastroenterol Hepatol**. 2009 Nov;24(11):1725-32.
  16. Sugimoto M, Nishino M, Kodaira C, Yamade M, Ikuma M, Tanaka T, Sugimura H, Hishida A, Furuta T. Esophageal mucosal injury with low-dose aspirin and its prevention by rabeprazole. **J Clin Pharmacol** 2010 Mar;50(3):320-30.
  17. Nishino M, Sugimoto, Kodaira C, Yamade M, Shirai N, Mutsuhiro Ikuma Tanaka T, Sugimura H, Hishida A, Furuta T. Relationship between low-dose aspirin-induced gastric mucosal injury and intragastric pH in healthy volunteers. **Dig Dis Sci** 2010 Jun;55(6):1627-36.
  18. Sugimoto M, Yamaoka Y, Furuta T. Influence of inflammatory cytokine polymorphisms of IL-2, 4, 6 and 8 on development of gastric cancer and peptic ulcer. **World J Gastroenterol** 2010; 16: 1188-200.
  19. Yamada T, Osawa S, Hamaya Y, Furuta T, Hishida A, Kajimura M, Ikuma M. Guggulsterone suppresses bile acid-induced and constitutive caudal-related homeobox 2 expression in gut-derived adenocarcinoma cells. **Anticancer Res**. 2010 Jun;30(6):1953-60.
  20. Nishino M, Sugimoto M, Kodaira C, Yamade M, Uotani T, Shirai N, Ikuma M, Tanaka T, Sugimura H, Hishida A, Furuta T. Preventive Effects of Lansoprazole and Famotidine on Gastric Mucosal Injury Induced by Low-Dose Aspirin in *Helicobacter pylori*-Negative Healthy Volunteers. **J Clin Pharmacol** 2010 Jul 27. [Epub ahead of print]
  21. Kawasaki S, Osawa S, Sugimoto K, Uotani T, Nishino M, Yamada T, Sugimoto M, Furuta T, Ikuma M. Cecal vanishing tumor associated with cytomegalovirus infection in an immunocompetent elderly adult. **World J Gastrointest Oncol** 2010 ;2(11):417-20.
  22. Kodaira C, Shinya Uchida S, Yamade M, Nishino M, Ikuma M, Namiki N, Sugimoto M, Watanabe H, Hishida A, Furuta T. Influence of different proton pump inhibitors on activity of cytochrome P450 assessed by [<sup>13</sup>C]-aminopyrine breath test. **J Clin Pharmacol** 2011 Mar 17. [Epub ahead of

- print].
23. Kinoshita Y, Ashida K, Hongo M; Japan Rabeprazole Study Group for NERD. Takeda H, Kato M, Shimizu Y, Nakagawa S, Nishi K, Yamauchi M, Eda Y, Ohara S, Koike T, Iijima K, Abe Y, Kusano M, Kawamura O, Shimoyama Y, Sekine C, Miwa J, Uemura N, Akiyama J, Furuta T, Shirai N, Niwa Y, Joh T, Kataoka H, Sasaki M, Wada T, Tanida S, Oshima T, Kasugai K, Konagaya T, Tokura Y, Mitsufuji S, Senoo H, Fujiwara Y, Ashida K, Fukuchi T, Habu Y, Sakaguchi M, Inoue K, Adachi K, Furuta K, Tari A, Tani H, Ishii Y, Shimatani T, Inoue M, Tanaka S, Kitadai Y, Ito M, Hiyama T, Yoshida S, Oka S, Manabe N, Ueno Y, Yoshida T, Ryozaawa S, Harada T, Fuji T, Harima K, Murakami A, Nishimura S, Kawamura S, Kuniyoshi N, Kuniyoshi K, Matsui T, Noda T, Umezu T, Koganemaru F, Fujimoto K, Iwakiri R. Randomised clinical trial: a multicentre, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of rabeprazole 5 mg or 10 mg once daily in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(2):213-24
24. Sugimoto M, Nishino M, Kodaira C, Yamade M, Uotani T, Ikuma M, Umemura K, Furuta T. Characteristics of non-erosive gastroesophageal reflux disease refractory to proton pump inhibitor therapy. *World J Gastroenterol.* 2011 Apr 14;17(14):1858-65.
25. Yamade M, Sugimoto M, Uotani T, Nishino M, Kodaira C, Furuta T. Resistance of *Helicobacter pylori* to quinolones and clarithromycin assessed by genetic testing in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* (in press)
26. Terai T, Sugimoto M, Osawa S, Sugimoto K, Furuta T, Kanaoka S, Ikuma M. Successful treatment of ulcerative colitis complicated by Sweet's syndrome by corticosteroid therapy and leukocytapheresis. *Clin J Gastroenterol* 2011; 4:151-156

和文 25 編 略

[雑誌論文] (計 51 件)

[学会発表] (計 20 件)

[図書] (計 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 件)

名称 : 13C-ナプロキセン呼気試験による NSAID 潰瘍リスクの予測法の確立

発明者 : 古田隆久

権利者 : 浜松医科大学

種類 :

番号 : 特許出願 2009-259574

出願年月日 : 2009 年

国内外の別 : 国内

○取得状況 (計◇件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浜松医科大学・医学部附属病院・准教授

古田隆久 (FURUT TAKAHISA)

研究者番号 : 10303546

(2) 研究分担者

伊熊睦博 (IKUMA MUTSUHIRO )

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号 : 00275108

西野真史 (NISHINO MASAFUMI)

浜松医科大学・医学部・リサーチアシスタント

研究者番号 : 10436975

山出美穂子 (YAMADE MIHOKO)

浜松医科大学・医学部・リサーチアシスタント

研究者番号 : 10464124

渡邊裕司 (WATANABE HIROSHI)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号 : 50262803

小川法良 (OGAWA NORIYOSHI)

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号 : 80308618

難波宏樹 (NANBA HIROKI)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号 : 60198405

(3) 連携研究者

なし