

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590913

研究課題名(和文)ゲノム解析に基づく抗血小板薬内服時の上部消化管粘膜傷害予防法の確立

研究課題名(英文)Development of genomics-based prophylaxis strategy for gastric mucosal injury induced by anti-platelet agents

研究代表者

古田 隆久(FURUTA, TAKAHISA)

浜松医科大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：10303546

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：LDAに関連した胃粘膜傷害を引き起こしうる薬理遺伝学的な因子を検索した。Low dose aspirin (LDA)内服患者、非内服患者を対象に、4種類の薬物代謝関連遺伝子の遺伝子多型を測定し、H. pylori感染と薬剤の内服歴を考慮して、消化管粘膜傷害のリスク予測を行った。LDA内服中のSLC01B1 (rs4149056) TT型の症例は、LDA内服者のCアレル保持者と比較して消化性潰瘍のリスクが約3.2倍も高いことが明らかとなった。今回の研究により、SLC01B1 (rs4149056)の遺伝子多型を測定が、LDA内服時の消化管粘膜傷害の予測マーカーとなる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Pharmacogenomics associated with the gastric mucosal injury induced by low dose aspirin (LDA) was investigated. We measured the four SNPs associated with metabolism of aspirin in patients treated with LDA. We analyzed the association of such SNPs with gastric mucosal injury with reference to H. pylori infection. The relative risk of gastric ulcer in patients with SLC01B1 (rs4149056) TT genotype was 3.2 folds as high as that of those with C allele. The results suggest that measurement of SNP of SLC01B1 could be the predictive marker of gastric mucosa injury induced by LDA.

研究分野：内科系臨床医学

科研費の分科・細目：消化器内科学

キーワード：低用量アスピリン H. pylori 胃粘膜傷害 遺伝子多型 SLC01B1

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会に伴い、虚血性心疾患や脳血管障害の罹患率が増加している。このような患者において低用量アスピリン(low dose aspirin, LDA)が頻用されている。LDAは従来型の非選択的NSAIDsと同様に、消化性潰瘍のリスクを5~10倍に増加させ、消化管出血のリスクも7~10倍に増加させることが報告されている。一方、*H. pylori*感染は消化管粘膜傷害の独立したリスク因子であり、萎縮性胃炎、胃・十二指腸潰瘍、胃癌などの最大の原因である。出血性胃潰瘍の既往歴を有する、*H. pylori*感染陽性のLDA内服者を対象とした検討で、*H. pylori*除菌治療と8週間のプロトンポンプ阻害薬(Proton pump inhibitor: PPI)投与との間で消化管粘膜傷害からの再出血予防効果を比較したところ、その予防効果は同等であり、消化性潰瘍に対して改めて*H. pylori*の強い関与と除菌の有用性が示される結果となった。

日本消化器病学会による消化性潰瘍診療ガイドラインでは、LDA起因性上部消化管出血の発症予防においてPPIの使用を推奨している。実際、LDA内服時に胃内pHと胃粘膜傷害の重症度や発症率は有意に相関しており、胃酸はLDA起因性胃粘膜傷害の発症や予防に重要な役割を果たしている。このため制酸剤はLDA起因性胃粘膜傷害の予防の中心となるが、将来的に消化管粘膜傷害に対して適切な制酸剤の種類や用量を選択するという個別化療法を講じるために、まずはリスクを評価することが有用である。

現在、消化管粘膜傷害のリスクは上記のLDA内服や*H. pylori*感染の他に、年齢、他の薬剤の併用(抗凝固剤、Steroid)などが報告されている。しかし近年、薬物トランスポーターであるorganic anion transporting polypeptide 1B1(SLCO1B1)、LDAの代謝に関連するcytochrome P450 2C9 (CYP2C9) やUDP-glucuronosyltransferase 1A6 (UGT1A6)などが消化管粘膜傷害や消化管出血に関与するという報告が散見される。こうし

た中で、上記の因子と多角的に検討し高リスク群を設定することで、より最適な個別化療法を構築できると思われる。

2. 研究の目的

本研究では抗血小板療法時の消化管傷害や消化管出血のリスクの予測するために、ゲノム解析に基づきLDAが与える薬理遺伝学的な因子を同定することで、個別化された最適な予防方法へ実現する第一歩として立案された。さらに、上記遺伝子多型のゲノム解析とともに、*H. pylori*感染、PPI等の制酸剤の内服やNSAIDs内服を考慮して、消化管粘膜傷害のリスクの予測を行い、その危険群の層別化を行った。

3. 研究の方法

(1) 対象：2006年から2013年において当院を受診し上部消化管内視鏡を行った患者のうち、十分な説明のもとで遺伝子解析に文書による同意が得られており、各種検討項目の測定および病歴と内服歴の追跡が可能であった209名を対象とした。また、既に*H. pylori*除菌がなされている患者は除外した。

(2) DNA抽出および遺伝子多型の決定：遺伝子検査は末梢血全血(約5ml)を採取し、市販のキットWizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega Corporation, Madison, WI, USA)を用いて、ゲノムDNAを抽出し、-20°Cで解析まで保存した。それぞれの検体において、LDAに影響を及ぼす可能性があるとして報告されている4,64つの薬物代謝酵素関連遺伝子SLCO1B1(rs4149056)、UGT1A6(rs2070959、rs1105879)、CYP2C9*2(rs1799853)の遺伝子多型を、特異的なプライマーおよび制限酵素を用いてPCR-RFLP法にて解析した。

(3) 内服薬、内服歴および病歴：各種薬剤は継続して内服している患者を内服ありとした。低用量アスピリンをLDA、LDA以外のNSAIDsをNSAIDsとした。PPI、もしくはヒスタミンH2受容体拮抗薬(Histamine H2-receptor antagonist: H2RA)内服者を制酸剤内服ありとした。各薬剤内服歴および消化性潰瘍の病歴、*H. pylori*感染の有無は診療情報記録から抽出した。

(4) 統計解析:連続変数は median (min-max)、カテゴリー変数は%で示した。遺伝子多型の分割表の検定には chi-square test と Fisher's exact test、リスクの解析には Logistic regression を用いた。統計解析には StatView (SAS Institute, Cary, NC, USA) を使用した。p<0.05 を有意差ありとした。

4. 研究成果

対象とした 209 名の背景因子や遺伝子多型を解析すると、各遺伝子多型のアレル頻度は日本人の Hap-Map データ (Hap-Map JPT) と同様であった。なお、当初検討項目に入れた CYP2C9*2 (rs1799853) は日本人において CC 型が 100%であったため、これ以降の検討から除外した。

(1) 全対象者における消化性潰瘍に対する各因子

はじめに消化性潰瘍に対する LDA 以外の因子において検討した。*H. pylori* 感染者は消化性潰瘍のリスクは 8 倍以上に上昇するが、制酸剤を内服することで消化性潰瘍発症のリスクは軽減した。次に LDA の内服の有無と消化性潰瘍の有無を各遺伝子多型別に検討した。LDA(+)/消化性潰瘍(+), LDA(+)/消化性潰瘍(-), LDA(-)/消化性潰瘍(+), LDA(-)/消化性潰瘍(-)の各群において、UGT1A6 の rs2070959 と rs1105879 の各 SNP 間で明らかな差を認めなかった。一方、LDA(+)/消化性潰瘍(+), LDA(+)/消化性潰瘍(-)の SLCO1B1 (rs4149056) TT 型は、LDA(+)/消化性潰瘍(-)と比較し、多い傾向を認めた(p=0.06)。全対象者において、それぞれの遺伝子多型が及ぼす消化性潰瘍のリスクを検討したが、明らかな差は認めなかった。

(2) LDA 内服者における消化性潰瘍に対する各因子

LDA 内服者 88 名に対し、1 と同様に消化性潰瘍に対する LDA 以外の因子を検討した。*H. pylori* 感染者は消化性潰瘍の発症に強く影響を及ぼすが、制酸剤の内服によりリスクを軽減す

る傾向を認めた。それぞれの遺伝子多型が消化性潰瘍に及ぼすリスクを検討したところ、LDA 内服かつ SLCO1B1 (rs4149056) TT 型は C アレル保持者と比較し、3 倍以上も消化性潰瘍のリスクが高いことが明らかとなった。さらにこれらを *H. pylori* 感染と制酸剤内服の有無別に検討したところ、C アレル保持者と比較し、TT 型かつ制酸剤内服がない場合は、よりリスクが上昇する傾向を認めた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 73 件)

抜粋

Furuta T, Shimatani T, Sugimoto M, Ishihara S, Fujiwara Y, Kusano M, Koike T, Hongo M, Chiba T, Kinoshita Y The Acid-Related Symptoms Research Group. Investigation of Pretreatment Prediction of Proton Pump Inhibitor (PPI)-Resistant Patients with Gastroesophageal Reflux Disease and the Dose Escalation Challenge of PPIs: — TORNADO study — a Multicenter Prospective Study by the ARS (Acid-Related Symptoms) Research Group in Japan. J Gastroenterol 2011 ;46(11):1273-1283.

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.

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 2011 ;51(7):1079-86.

Sugimoto M, Nishino M, Kodaira C, Yamade M, Uotani T, Ikuma M, Furuta T. Impact of Acid Inhibition on Esophageal Mucosal Injury Induced by Low-Dose Aspirin.. Digestion. 2011;85(1):9-17.

Uotani T, Sugimoto M, Nishino M, Kodaira C, Yamada M, Sahara S, Yamada T, Osawa S, Sugimoto K, Tanaka T, Umemura K, Watanabe H, Miyajima H, Furuta T. Ability of Rabeprazole to Prevent Gastric Mucosal Damage from Clopidogrel and Low Doses of Aspirin Depends on CYP2C19 Genotype. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012 Aug;10(8):879-885

Sugimoto M, Nishino M, Kodaira C, Yamada M, Uotani T, Ikuma M, Furuta T. Impact of acid inhibition on esophageal mucosal injury induced by low-dose aspirin. Digestion. 2012;85(1):9-17. Epub 2011 Nov 24.

Furuta T, Soya Y, Sugimoto M, Nishino M, Yamada M, Uotani T, Kodaira C, Sahara S, Ichikawa H, Yamada T, Osawa S, Sugimoto K, Maekawa M, Watanabe H, Umemura K. Rapid Automated Genotyping of CYP2C19 and the *Helicobacter pylori* 23S rRNA Gene in Gastric Juice. Journal of GHR 2013; 2: 403-407

Nishino M, Sugimoto M, Uotani T, Yamada M, Sahara S, Ichikawa H, Sugimoto K, Umemura K, Watanabe H, Miyajima H, Furuta T. Association of gastric mucosal injury severity with platelet function and gastric pH during low-dose aspirin treatment. Digestion. 2013;88(2):79-86.

Sugimoto M, Uotani T, Nishino M, Yamada M, Sahara S, Yamada T, Osawa S, Sugimoto K, Umemura K, Watanabe H, Miyajima H, Furuta T. Antiplatelet drugs are a risk factor for esophageal mucosal injury. Digestion. 2013;87(4):281-9.

Uotani T, Sugimoto M, Nishino M, Ichikawa H, Sahara S, Yamada M, Iwaizumi M, Yamada T, Osawa S, Sugimoto K, Umemura K, Watanabe H, Miyajima H, Furuta T. Prevention of gastric mucosal injury induced by anti-platelet drugs by famotidine. J Clin Pharmacol. 2014 Mar 11. doi: 10.1002/jcph.284. [Epub ahead of print].

その他略。

[学会発表] (計 167 件)

[図書] (計 5 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古田 隆久 (FURUTA, Takahisa)

浜松医科大学・医学部附属病院・準教授

研究者番号：10303546

(2) 研究分担者

杉本 光繁 (SUGIMOTO, Mitsushige)

浜松医科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80397398

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

竹内 和彦 (TAKEUCHI, Kazuhiko)

浜松医科大学・医学部・準教授

研究者番号：00419425

松山 幸弘 (MATSUYAMA, Yukihiro)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：20312316

難波 宏樹 (NANBA, Hiroki)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：60198405

梅村 和夫 (MEMURA, Kazuo)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：40232912

(3) 連携研究者

なし