

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 20 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590927

研究課題名(和文)慢性胃炎進展とシクロオキシゲナーゼ2 遺伝子単塩基変異の役割

研究課題名(英文)The role of single nucleotide polymorphism of COX-2 gene in the progression of chronic gastritis

研究代表者

坂本 長逸 (Sakamoto, Choitsu)

日本医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30196092

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：H.pylori陽性胃炎患者を対象にCOX-2SNP(1195G/A：rs689466)、IL-1 SNP(rs16944)について解析し、組織学的に検討した胃炎進展度と比較検討した。内視鏡下生検標本の活動性胃炎、慢性炎症、腸上皮化生、萎縮性胃炎の程度を0-3でスコア化した。IL-1 SNPは従来の報告どおり萎縮進展と関係する可能性を認めたが、COX-2SNP、TT型は慢性炎症、萎縮と関連する傾向を示したが、有意ではなかった。

研究成果の概要(英文)：We investigated to see how single nucleotide polymorphism (SNP) of cyclooxygenase (COX)-2 and IL-1 beta genes is involved in the progression of Helicobacter pylori(Hp) gastritis to atrophic gastritis, comparing SNP (COX-2SNP rs689466, IL-1 betaSNP rs16944) and atrophic scores determined by histology. Activity, inflammation, atrophy and intestinal metaplasia in Hp-gastritis mucosa were histologically scored as 0-3 according to Updated Sydney system. IL-1betaSNP-511T/T was shown to be correlated with the progression of atrophic gastritis as previously reported. However, COX-2 gene SNP -1195 was not found to be correlated with atrophic gastritis in the present study.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：慢性胃炎 シクロオキシゲナーゼ2 遺伝子単塩基変異

1. 研究開始当初の背景

胃炎の進展と遺伝子多型に関する研究は、これまで 1L-1 遺伝子多型を中心に進められている。H.pylori に感染し 1L-1 -511T/T 遺伝子型を有する集団では有意に胃酸分泌が低下し、萎縮性胃炎が進展する結果、胃癌発症リスクが高くなるとされている。一方で、炎症反応で誘導される COX-2 遺伝子-1195A/A 遺伝子型群は、慢性萎縮性胃炎を有する G/G 遺伝子型を対照とした時、胃癌発症リスクが高い (OR=3.88) とされている (Gastroenterology 2006;130:1975-1984)。しかし、この検討は萎縮性胃炎を対照に用いているため、A/A 遺伝子型が慢性胃炎の進展に関与しているかどうかは明らかではない。このように 1L-1 は萎縮性胃炎進展に関与する重要なサイトカインであり、炎症反応に関与する 1L-1 刺激により胃粘膜に COX-2 蛋白が発現するため、1L-1 遺伝子多型と COX-2 遺伝子多型によっては、萎縮性胃炎の進展がより強く促進される可能性を着想するに至った。

2. 研究の目的

- (1) 既にある胃炎組織生検標本(3点生検：胃前部、胃体中部小弯、胃体中部大弯)を用いて、シドニーシステムによる解析によって、H.pylori 陽性で萎縮性胃炎及び腸上皮化生進展群と、年齢性別を一致させた H.pylori 陽性で萎縮性胃炎の進展を認めない患者群を抽出する。すでに保有されている組織片から DNA を抽出し、1L-1 遺伝子-511T/T 型、COX-2 遺伝子-1195A/A 型の胃炎進展リスクを解析す

る。

- (2) 上部消化管内視鏡検査で萎縮性胃炎が木村・竹本分類の open type- に進展し、かつ pepsinogenI/ が 2.5 以下の症例を萎縮群として 300 例登録する。同時に内視鏡検査で closed typeI でかつ pepsinogenI/ が 3.0 以上の性、年齢を一致させた症例 300 例を登録し(1)と同様の解析を行う。

3. 研究の方法

- (1) 組織学的萎縮性胃炎を認める症例と、これら症例の性と年齢を一致させた非萎縮性胃炎症例を抽出する。H.pylori 胃炎を組織学的に診断するため、胃前庭部大弯、胃体中部小弯、胃体中部大弯の3点を組織生検し、シドニーシステムで胃炎をスコア化し (Helicobacter 2004;9:130-137)、3点生検組織の萎縮スコア(最大9ポイント、最小0ポイント)が計6以上を萎縮性胃炎あり、3以下を萎縮性胃炎なしと定義した。
- (2) 内視鏡検査で萎縮性胃炎と診断された症例についても検討する。何らかの上腹部症状で上部消化管内視鏡検査を受け、H.pylori 陽性、且つ萎縮性胃炎が木村・竹本分類で open type である患者のうち、血清 pepsinogenI/ 比が 2.5 以下の症例を萎縮群と定義する。H.pylori 陽性、且つ萎縮が closed type で血清 pepsinogenI/ 比が 3 以上の症例を非萎縮群と定義する。これら症例の DNA と 1L-1 遺伝子-511、COX-2 遺伝子-1195 の遺伝子多型に一致する TaqMan probe を用いて、5'-nuclease 法により遺伝子型を決定し、1L-1 遺伝子-511T/T 型、

COX-2 遺伝子-1195A/A 型それぞれの萎縮性胃炎進展リスクを計算する。

4. 研究成果

本研究では COX-2SNP の胃炎進展における役割を検討した。H.pylori 陽性胃炎患者を対象に COX-2SNP、IL-1 SNP について解析し、組織学的に検討した胃炎進展度と比較検討した。H.pylori 陽性患者を対象として生検ブロックまたは血液より DNA を抽出し、IL-1 -511 SNP (rs16944) (n = 323), TNF- α -308 SNP (rs1800629) (n = 323), COX-2 -1195 SNP (rs689466) (n = 291), -1290 SNP (rs689465) (n = 291) について解析した。これまで得られたデータでは、COX-2 (rs689466) は T/T38.5%, C/T36.8%, C/C24.7%、COX-2 (rs689465) は A/A93.4%, A/G6.3%, G/G0.4%であった。COX-2 (rs689466) AA 型の PGI/II 値は 2.12 で低値の傾向を示し、萎縮性胃炎との関連性が示唆された。一方で、COX-2 1290A>G においては、慢性炎症、活動性、萎縮、腸上皮化成いずれにおいても相関を認めなかった。そこで、COX-2 (1195G/A:rs689466), IL-1 (rs16944) の解析に焦点を当て SNP を測定した。内視鏡下生検標本の胃炎 activity・inflammation・腸上皮化成・萎縮の程度を 0-3 でスコア化した。IL-1 (rs16944) (n = 242) の TT では、activity : 1.72 \pm 0.60, inflammation : 2.04 \pm 0.32, 腸上皮化成 : 0.43 \pm 0.77, 萎縮 : 1.15 \pm 0.64. であり、CT/CC 型では、activity : 1.61 \pm 0.78, inflammation : 2.09 \pm 0.47, 腸上皮化成 : 0.44 \pm 0.72, 萎縮 : 0.94 \pm

0.90. で、IL-1 SNP は従来の報告どおり萎縮進展と関係する可能性を認めた。COX-2 (rs689466) (n = 242) の TT では、activity : 1.66 \pm 0.74, inflammation : 2.32 \pm 0.60, 腸上皮化成 : 0.52 \pm 0.62, 萎縮 : 1.06 \pm 0.94. で、CT/CC 型では、activity : 1.52 \pm 0.71, inflammation : 2.02 \pm 0.39, 腸上皮化成 : 0.54 \pm 0.74, 萎縮 : 0.85 \pm 0.85. であった。COX-2 (rs689466) TT においても、慢性炎症と萎縮のスコアが高く、COX-2SNP が H.pylori 胃炎進展に関与する可能性が示唆されたが、統計学的には有意ではなかった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 9 本)

Nagoya H, Futagami S, Shimpuku M, et al. (計 14 名, 14 番目). Apurinic/aprimidinic endonuclease-1 is associated with angiogenesis and VEGF production via upregulation of COX-2 expression in esophageal cancer tissues. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 査読有, 2014, Vol.306 No. 3, G183-90 DOI: 10.1152/ajpgi.00057.2013.

Yamawaki H, Futagami S, Shimpuku M, et al. (計 11 名, 11 番目) Impact of sleep disorders, quality of life and gastric emptying in distinct subtypes of functional dyspepsia in Japan. *J Neurogastroenterol Motil*. 査読有, Vol. 20 No. 1, 2014, 104-12, DOI: 10.5056/jnm.2014.20.1.104.

Futagami S, Shimpuku M, Kawagoe T, et al (計 13 名, 13 番目), The preproghrelin 3056 TT genotype is associated with the feeling of hunger and low acylated ghrelin levels in Japanese patients with Helicobacter Pylori-negative functional dyspepsia. Intern Med. 査読有, Vol52 No.11, 2013, 1155-63,

DOI:http://dx.doi.org/10.2169/interna
lmedicine.52.8662

Futagami S, Shimpuku M, Song JM, Kodaka Y, et al. (計 12 名, 12 番目), Nizatidine Improves Clinical Symptoms and Gastric Emptying in Patients with Functional Dyspepsia Accompanied by Impaired Gastric Emptying. Digestion. 査読有, Vol. 86 No.2, 2012, 114-21, DOI: 10.1159/000339111.

Shimpuku M, Futagami S, Kawagoe T, et al. (計 9 名, 9 番目), G-protein β_3 subunit 825CC genotype is associated with postprandial distress syndrome with impaired gastric emptying and with the feeling of hunger in Japanese.

Neurogastroenterol Motil. 査読有, Vol. 23 No. 12, 2011, 1073-80, DOI:10.1111/j.1365-2982.2011.01781.x.

Sakamoto C, Soen S. Efficacy and safety of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis in Japan.

Digestion. 査読有, Vol. 83 No.1-2, 2011, 108-23. DOI: 10.1159/000318746.

[学会発表] (計 12 件)

小高 康裕 二神 生爾, 坂本 長逸, H. pylori 陽性胃炎患者における COX-2 の SNP を用いた除菌後ハイリスク群の絞り込み, 第 100 回日本消化器病学会総会, 2014 年 4 月 24 日, 東京

小高康裕, 二神生爾, 辰口篤志, その他 (計 13 名, 13 番目), H.pylori 陽性胃炎患者における COX-2 の SNP を用いた除菌後ハイリスク群の絞り込み, 第 55 回日本消化器病学会大会(JDDW), 2013 年 10 月 10 日, 東京

名兎耶浩幸, 二神生爾, 坂本長逸, 食道癌組織において ROS 刺激下に誘導される Apurinic/aprimidinic endonuclease-1(APE-1) および COX-2 発現意義の解析, 第 54 回日本消化器病学会大会, 2012 年 10 月 10 日, 神戸

Sakamoto C, Heregulin, an agonist of erb3 or erb4, expression linked to a COX-2-PEG2 pathway in fibroblasts possibly plays a role in ulcer repair process in humans, 7th International Symposium on Cell/Tissue Injury and Cytoprotection/ Organoprotection, 2012 年 9 月 10 日, Honolulu, Hawaii

山脇博士, 二神生爾, 河越哲郎, そ

その他(計11名, 11番目), CD44陽性胃癌幹細胞のCOX-2発現の解析, 第18回日本ヘリコバクター学会学術集会, 2012年6月29日, 岡山
坂本長逸, 消化管粘膜傷害とシクロオキシゲナーゼ(COX)-2の役割, 第48回日本臨床生理学会総会(招待講演), 2011年11月4日, 東京
小高康裕, 二神生爾, 新福摩弓, その他(計11名, 11番目) H. pylori陽性胃炎患者に対するCOX-2遺伝子多型を用いたハイリスク群の絞り込みの検討, 第97回日本消化器病学会総会, 2011年5月14日, 東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坂本 長逸(SAKAMOTO, Choitsu)
日本医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授
研究者番号: 30196092