

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 21 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26500004

研究課題名(和文) 胃発癌を制御する食品のエピジェネティクス機構の解析

研究課題名(英文) The effects of foods on epigenetic alterations in gastric carcinogenesis

研究代表者

須藤 弘之 (Suto, Hiroyuki)

福井大学・学術研究院医学系部門・客員准教授

研究者番号：50345683

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではHelicobacter pylori感染胃炎モデルを用いて、胃粘膜の炎症の進展および胃発癌における食品の分子機構を解析するとともに、食品の種類による違いの有無を検討した。Helicobacter pylori感染群では、10%食塩食投与群、通常食投与群、茶カテキン投与群の順で、胃粘膜の炎症は強い傾向を認めるものの、炎症性サイトカイン、エピジェネティクス異常などについては有意差は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to analyze the molecular mechanism of foods in gastric mucosal inflammation and gastric carcinogenesis. The extent of inflammation of the group with 10% salt food tended to be more severe than those of the group with regular diet and the group with catechin in Helicobacter pylori infection groups. However, no significant difference was recognized among these three groups in inflammatory cytokines and epigenetic alterations.

研究分野：統合栄養科学

キーワード：ヘリコバクター・ピロリ 胃癌 胃炎

1. 研究開始当初の背景

(1) 胃癌は、わが国での発生率が今なおトップであるとともに、特に stage 以上の5年生存率はいまだ50%以下であり、胃癌対策は重要な課題である。胃癌のほとんどは *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染を背景とした慢性萎縮性胃炎を基盤に発生し、1994年にIARCは *H. pylori* を group 1 carcinogen と認定した。*H. pylori* に対する除菌治療は、胃癌の発症を減少させることが明らかになり、除菌治療の胃癌の一次予防としての重要性が認識されつつある。しかし、除菌後も *H. pylori* 既感染者の胃癌発症のリスクは除菌前の約 1/3 になる程度であることが判明し、*H. pylori* 感染者が多いわが国にとって胃癌の予防法の確立は喫緊の課題である。この様な状況のもとで胃癌における食品の重要性が再認識されつつある。

(2) 近年、緑茶が胃癌のリスクを低下させるとの疫学的報告も複数なされているが、その機序は今なお十分には明らかにはされていない。また、食塩に関しては、食塩摂取量の増加に伴う胃癌リスクの増加が疫学的に認められているが、その分子機構は不明である。

2. 研究の目的

H. pylori 感染モデルを作成し、食品が及ぼす影響について、病理組織、DNAメチル化異常、胃粘膜内炎症性サイトカイン、胃粘膜上皮細胞増殖などの観点から検討すること。

3. 研究の方法

(1) 実験動物として5週齢の雄性スナネズミ (MON/Jms Gbs Slc) を用い、*H. pylori* として、胃癌より分離された *cagA* 陽性の F57 を使用し、スナネズミに感染させた。飼料に配合する食塩の濃度、茶カテキンの濃度や投与方法の設定をこれまでの文献報告を参考にして、飼料の摂取量や健康状態のチェックを行い、決定した。

(2) *H. pylori* (F57) 感染群と非感染群の2群に分け、それぞれ通常食(食塩濃度0.32%)投与群、10%食塩食投与群、茶カテキン(2000ppm)投与群の3群に分類し、50週まで飼育を行い、体重、食餌摂取量、水分摂取量などを調査した。その後、解剖を行い、それぞれの群について、病理組織学的検討、各種の炎症性サイトカイン、エピジェネティクス異常、胃粘膜上皮細胞増殖などについて検討した。

4. 研究成果

(1) *H. pylori* 感染モデルの作成

胃癌患者よりの分離株である F57 を雄性スナネズミに感染させたが、感染群では培養で感染の確認ができ、病理学的に著明な炎症性細胞浸潤を認めた。

(2) *H. pylori* 非感染群の検討

通常食(食塩濃度0.32%)投与群、10%食塩食投与群、茶カテキン(2000ppm)投与群の3群間で、胃粘膜の炎症細胞浸潤はほとんど認めず、3群間に有意差は認めなかった。胃潰瘍、胃癌の発症も認めなかった。胃粘膜中炎症性サイトカイン、エピジェネティクス異常などの解析でも3群間に有意差は認めなかった。

(3) *H. pylori* 感染群の検討

10%食塩食投与群、通常食(食塩濃度0.32%)投与群、茶カテキン(2000ppm)投与群の順に、胃粘膜の炎症性細胞浸潤は強い傾向を認めた。IFN、TNF- α などの胃粘膜中の炎症性サイトカインは mRNA レベルでは3群間で有意差は認めなかった。DNAメチル化レベル、ki-67免疫染色陽性細胞数などについても明らかな有意差は認めなかった。菌株などの因子の胃粘膜の炎症に及ぼす影響は、食品が及ぼす影響より大きく、少なくとも本モデルでは3群間の有意差が生じにくい可能性が考慮された。しかし、食塩や茶カテキンなどの食品が胃粘膜の炎症や胃の発癌過程を修飾する可能性は示唆され、菌株の違いなど他の因子の影響も十分精査しつつ、今後さらなる検討を行う予定である。

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17件)

1. Hiramatsu K, Matsuda H, Nemoto T, Nosaka T, Saito Y, Naito T, Takahashi K, Ofuji K, Ohtani M, Suto H, Yasuda T, Hida Y, Kimura H, Soya Y, Nakamoto Y: Identification of novel variants in HLA class II region related to HLA DPB1 expression and disease progression in patients with chronic hepatitis C. *J. Med. Virol.* 2017 (in press) (査読あり) doi: 10.1002/jmv.24814.
2. Kishitani T, Matsunaga A, Ikawa M, Hayashi K, Yamamura O, Hamano T, Watanabe O, Tanaka K, Nakamoto Y, Yoneda M: Limbic encephalitis associated with anti-NH2-terminal of α -enolase antibodies: A clinical subtype of Hashimoto encephalopathy. *Medicine (Baltimore)* 96: e6181, 2017 (査読あり) doi: 10.1097/MD.00000000000006181.
3. Ofuji K, Saito K, Suzuki S, Shimomura M, Shirakawa H, Nobuoka D, Sawada Y,

- Yoshimura M, Tsuchiya N, Takahashi M, Yoshikawa T, Tada Y, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Nakamoto Y, Nakatsura T: Perioperative plasma glypican-3 level may enable prediction of the risk of recurrence after surgery in patients with stage I hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 8;37835-37844,2017 (査読あり) doi: 10.18632/oncotarget.14271.
4. Nakamoto Y: Promising new strategies for hepatocellular carcinoma. *Hepatol. Res.* 47: 251-265, 2017 (査読あり) doi: 10.1111/hepr.12795.
 5. Hamano T, Shirafuji N, Makino C, Yen SH, Kanaan NM, Ueno A, Suzuki J, Ikawa M, Matsunaga A, Yamamura O, Kuriyama M, Nakamoto Y: Pioglitazone prevents tau oligomerization. *Biochem. Biophys Res. Commun.* 478: 1035-1042, 2016 (査読あり) doi: 10.1016/j.bbrc.2016.08.016.
 6. Hayashi K, Hamano T, Kawamura Y, Kimura H, Matsunaga A, Ikawa M, Yamamura O, Mutoh T, Higuchi I, Kuriyama M, Nakamoto Y: Muscle MRI of the Upper Extremity in the Myotonic Dystrophy Type 1. *Eur. Neurol.* 76: 87-94, 2016 (査読あり) doi:10.1159/000448328.
 7. Ohtani M, Suto H, Nosaka T, Saito Y, Ozaki Y, Hayama R, Naito T, Takahashi K, Ofuji K, Matsuda H, Hiramatsu K, Nemoto T, Shioura H, Kimura H, Aoki Y, Yokoyama O, Nakamoto Y: Long-Term Endoscopic Follow-Up of Patients with Chronic Radiation Proctopathy after Brachytherapy for Prostate Cancer. *Diagn. Ther. Endosc.* 1414090, 2016 (査読あり) doi: 10.1155/2016/1414090.
 8. Ohno T, Ohtani M, Suto H, Ohta M, Imamura Y, Matsuda H, Hiramatsu K, Nemoto T, Nakamoto Y: Effect of green tea catechins on gastric mucosal dysplasia in insulin-gastrin mice. *Oncol. Rep.* 35: 3241-3247, 2016 (査読あり) doi: 10.3892/or.2016.4717.
 9. Akazawa Y, Hiramatsu K, Nosaka T, Saito Y, Ozaki Y, Takahashi K, Naito T, Ofuji K, Matsuda H, Ohtani M, Nemoto T, Suto H, Yamaguchi A, Imamura Y, Nakamoto Y: Preoperative diagnosis of cavernous hemangioma presenting with melena using wireless capsule endoscopy of the small intestine. *Endosc. Int. Open.* 4: E249-E251, 2016 (査読あり) doi: 10.1055/s-0041-111321.
 10. Naito T, Baba T, Takeda K, Sasaki S, Nakamoto Y, Mukaida N: High-dose cyclophosphamide induces specific tumor immunity with concomitant recruitment of LAMP1/CD107a-expressing CD4-positive T cells into tumor sites. *Cancer Lett.* 366: 93-99, 2015 (査読あり) doi: 10.1016/j.canlet.2015.06.009.
 11. Tanaka T, Hiramatsu K, Nosaka T, Saito Y, Naito T, Takahashi K, Ofuji K, Matsuda H, Ohtani M, Nemoto T, Suto H, Yamamoto T, Kimura H, Nakamoto Y: Pituitary metastasis of hepatocellular carcinoma presenting with panhypopituitarism: a case report. *BMC Cancer* 15;863, 2015 (査読あり) doi: 10.1186/s12885-015-1831-1837.
 12. Nosaka T, Hiramatsu K, Nemoto T, Saito Y, Ozaki Y, Takahashi K, Naito T, Ofuji K, Matsuda H, Ohtani M, Suto H, Imamura Y, Nakamoto Y: Ruptured hepatic metastases of cutaneous melanoma during treatment with vemurafenib: an autopsy case report. *BMC Clin. Pathol.* 15: 15, 2015 (査読あり) doi: 10.1186/s12907-015-0015-3.
 13. Ozaki Y, Suto H, Nosaka T, Saito Y, Naito T, Takahashi K, Ofuji K, Matsuda H, Ohtani M, Hiramatsu K, Nemoto T, Imamura Y, Nakamoto Y: A case of *Helicobacter pylori*-negative intramucosal well-differentiated gastric adenocarcinoma with intestinal phenotype. *Clin. J. Gastroenterol.* 8:18-21, 2015 (査読あり) doi: 10.1007/s12328-014-0543-x.
 14. Ikawa M, Okazawa H, Tsujikawa T, Matsunaga A, Yamamura O, Mori T, Hamano T, Kiyono Y, Nakamoto Y, Yoneda M: Increased oxidative stress is related to disease severity in the ALS motor cortex: A PET study. *Neurology* 84: 2033-2039, 2015 (査読あり) doi: 10.1212/WNL.0000000000001588.
 15. Ofuji K, Tada Y, Yoshikawa T, Shimomura M, Yoshimura M, Saito K, Nakamoto Y and Nakatsura T: A peptide antigen derived from EGFR T790M is immunogenic in non-small cell lung cancer. *Int. J. Oncol.* 46: 497-504, 2015 (査読あり) doi: 10.3892/ijo.2014.2787.
 16. Nemoto T, Matsuda H, Nosaka T, Saito Y, Ozaki Y, Hayama R, Naito T, Takahashi K, Ofuji K, Ohtani M, Hiramatsu K, Suto H, Nakamoto Y: Comparison of hepatic arterial infusion chemotherapy and sorafenib in elderly patients with advanced hepatocellular carcinoma: A case series. *Mol. Clin. Oncol.* 2: 1028-1034, 2014 (査読あり) doi: 10.3892/mco.2014.371
 17. Muramatsu T, Ikawa M, Yoneda M, Sugimoto K, Matsunaga A, Yamamura O, Hamano T, Okazawa H, Nakamoto Y:

Pathophysiological decrease in the regional cerebral bloodflow in Hashimoto's encephalopathy: a multiple-case SPECT study. *Eur. Neurol.* 72: 13-19, 2014 (査読あり)
doi: 10.1159/000358220.

[学会発表](計 10 件)

1. 高橋和人、須藤弘之、中本安成. 胃 ESD 症例における *H. pylori* 感染、胃癌リスク診断の問題点. **第 92 回日本消化器内視鏡学会総会 神戸国際展示場 2 号館 (兵庫県神戸市)** 2016 年 11 月 5 日
2. Ohtani M, Suto H, Nosaka T, Saito Y, Ozaki Y, Hayama R, Naito T, Takahashi K, Ofuji K, Matsuda H, Hiramatsu K, Nemoto T, Nakamoto Y: Endoscopic long-term follow-up of chronic radiation proctopathy after brachytherapy for prostate cancer. **Digestive Disease Week (DDW2016) (Chicago)**; poster: May 23, 2016
3. Takahashi K, Suto H, Nosaka T, Saito Y, Ozaki Y, Hayama R, Naito T, Ohtani M, Ofuji K, Matsuda H, Hiramatsu K, Nemoto T, Nakamoto Y: Influence of antithrombotic drugs on gastric ulcer healing after endoscopic submucosal dissection. **Digestive Disease Week (DDW2016) (Chicago)**; poster: May 21, 2016
4. Matsuda H, Nemoto T, Ozaki Y, Naito T, Ohtani M, Hiramatsu K, Suto H, Nakamoto Y: Serial Changes of Th1 and Th17 Cytokines and a SNP in HLA class II DPB1 Gene Associated with Hepatitis B Virus Reactivation in Patients Treated with Immunomodulatory Agents. **第 66 回 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Annual Meeting (San Francisco, California)**: Hepatology 62 (1, Suppl.) 1029A; 一般; poster: Nov. 16, 2015
5. Nemoto T, Matsuda H, Hiramatsu K, Ozaki Y, Naito T, Takahashi K, Ofuji K, Ohtani M, Suto H, Nakamoto Y: Inhibitor Of DNA Binding 2 Gene Induced By High Levels Of Insulin Contributes To Adipogenesis And Fatty Liver In A Model Of Type 2 Diabetes Mellitus. **第 66 回 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Annual Meeting (San Francisco, California)**: Hepatology 62 (1, Suppl.) 673A; 一般; poster: Nov. 15, 2015
6. Ohtani M, Suto H, Matsuda H, Hiramatsu K, Nemoto T, Nakamoto Y: Comparison of Chronic Radiation Proctopathy After Brachytherapy Alone and in Combination With External-Beam Radiotherapy for Prostate Cancer. **Digestive Disease Week (DDW2015)(Washington, DC)**; poster:

May. 18 2015

7. 高橋和人、須藤弘之、中本安成. 胃 ESD 後潰瘍治癒における薬剤の影響. **第 101 回日本消化器病学会 仙台国際センター (宮城県仙台市)** 2015 年 4 月 23 日
8. Matsuda H, Naito T, Nosaka T, Nemoto T, Ohtani M, Hiramatsu K, Suto H, Nakamoto Y: Serial Changes of Cellular, Humoral, and Innate Immune Responses following Immunosuppressive Chemotherapies Responsible for Hepatitis B Virus Reactivation. **第 65 回 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Annual Meeting (Boston, Massachusetts)**: Hepatology 60 (1, Suppl.) 1039A; 一般; poster: Nov. 11, 2014.
9. Nakamoto Y, Yamashita T, Hiramatsu K, Nemoto T, Suto H, Kaneko S: Identification of Hypermethylation and Non-Synonymous Mutations in Genes Down-Regulated during the Process of Hepatocarcinogenesis in a Model of Chronic Hepatitis B. **第 65 回 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Annual Meeting (Boston, Massachusetts)**: Hepatology 60 (1, Suppl.) 637A; 一般; poster: Nov. 9, 2014.
10. 須藤弘之、加藤卓次、中本安成. *H. pylori* 除菌後のディスペプシア症状、BMI の長期経過と胃粘膜萎縮との関連. **第 88 回日本消化器内視鏡学会 神戸国際会館 (兵庫県神戸市)** 2014 年 10 月 24 日

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

須藤 弘之 (SUTO HIROYUKI)

福井大学・学術研究院医学系部門・客員准教授

研究者番号: 50345683

(2) 研究分担者

中本 安成 (NAKAMOTO YASUNARI)

福井大学・学術研究院医学系部門・教授

研究者番号: 40293352

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者 なし