Influence of prostate stem cell antigen gene polymorphisms on susceptibility to Helicobacter pylori-associated diseases: a case-control study

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2017-06-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 市川, 仁美 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3198

博士（医学）　　市川　仁美

論文題目

Influence of prostate stem cell antigen gene polymorphisms on susceptibility to *Helicobacter pylori*-associated diseases: a case-control study

（ヘリコバクター・ピロリ関連疾患の易罹患性における前立腺幹細胞抗原遺伝子多型の影響: 症例対照研究）

論文の内容の要旨

［はじめに］

ヘリコバクター・ピロリ（*H. pylori*）感染は、萎縮性胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃がん、mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫などの疾患の重要な危険因子である。胃がんや十二指腸潰瘍の発症要因として、*H. pylori* の菌側因子（*cag A, dup A, vac A, oip A* など）、宿主因子（炎症性サイトカイン遺伝子の遺伝子多型など）、環境因子（高塩分食、喫煙など）が影響を及ぼすと考えられている。十二指腸潰瘍症例は同じ *H. pylori* 関連疾患にもかかわらず、胃がん発症の危険性が低いことが知られているが、両疾患の易罹患性の違いを規定する因子は同定されていない。近年、宿主因子の中で前立腺幹細胞抗原（PSCA）遺伝子の rs2294008 の C アレル保持者が十二指腸潰瘍発症に、T アレル保持者が胃がん発症に関与している可能性が報告された。今回我々は、PSCA 遺伝子多型（rs2294008 C>T）の *H. pylori* 関連疾患における易罹患性への影響を検討した。

［材料ならびに方法］

本研究は浜松医科大学の医の倫理委員会およびヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の承認を得て行われた。

H. pylori 陰性健常者 266 例、および浜松医科大学医学部附属病院を受診した *H. pylori* 陽性 488 例（胃がん: 193 例、十二指腸潰瘍: 61 例、萎縮性胃炎: 150 例、胃潰瘍: 84 例）を対象とした。胃がんおよび胃十二指腸潰瘍は内視鏡的および病理学的に診断し、胃がんについては Lauren 分類に基づいて腸型とびまん型に分類した。萎縮性胃炎の有無は内視鏡的に評価した。血液検体および迅速ウレアーゼテスト（RUT）に使用した組織検体から DNA を抽出し、PSCA 遺伝子多型（rs2294008 C>T）を PCR-RFLP 法にて測定した。*H. pylori* 感染診断は、抗 *H. pylori*-IgG 抗体法、RUT、PCR 法（16S rRNA の検出）にて行い、1 つ以上の検査法で陽性であったものを、感染陽性とした。また、血清学的な胃粘膜萎縮の指標として、血清ペプシノゲン（PG）値を測定した。

［結果］

十二指腸潰瘍症例では、CC 型が 36.1%（22/61）であり、*H. pylori* 陰性健常者（19. 5%、52/266）、胃がん（2.4%、24/193）、胃潰瘍（19.0%、16/84）、萎縮性胃炎（10.7%、16/150）と比較して有意に CC 型が多くみられた（P<0.001）。T アレ

ル保持者（CT/TT 型）は、*H. pylori* 陰性健常者と比較して、胃がん（OR: 1.71、95% CI 1.01-2.79、P=0.045）、萎縮性胃炎（OR: 2.04、95% CI 1.12-3.71、P=0.020）のオッズ比は有意に高かった。その一方で、十二指腸潰瘍症例では、*H. pylori* 陰性健常者と比較して、有意に T アレル保持者でそのリスクが低い結果となった（OR: 0.43、95% CI 0.24-0.79、P=0.006）。また、十二指腸潰瘍症例と比較すると、T アレル保持者（CT/TT 型）は、胃がん（OR: 3.97、95% CI 2.02-7.80、P<0.001）、胃潰瘍（OR: 2.40、95% CI 1.13-5.10、P=0.023）、萎縮性胃炎（OR: 4.72、95% CI 2.26-9.86、P<0.001）のオッズ比は有意に高かった。年齢および性別で補正しても同様の結果であった。胃がんの組織型別で検討すると、*H. pylori* 陰性健常者との比較では、びまん型で T アレル保持者（CT/TT 型）のリスクが有意に増加し、十二指腸潰瘍症例との比較では、いずれの組織型でも T アレル保持者（CT/TT 型）のリスクが有意に増加した。さらに、PSCA 遺伝子多型と胃粘膜萎縮の関連を検討すると、胃粘膜萎縮を有する *H. pylori* 陽性者において、T アレル保持者（CT/TT 型）の PG l 値は 56.8±25.6 ng/ml であり、CC 型よりも有意に低値であった（75.7±17.6 ng/ml、P=0.001）。また、PG l/ll 比も T アレル保持者（CT/TT 型）は 2.17±0.75 と CC 型よりも有意に低値であり（3.39±1.27、P<0.001）、T アレル保持者（CT/TT 型）では、より胃粘膜萎縮が進行していると考えられた。

［考察］

H. pylori 感染により活性化された好中球や単核球が胃粘膜に動員されることで、胃粘膜の炎症が惹起され、その結果胃粘膜萎縮が進行していく。高度胃粘膜萎縮の症例は胃がんの高リスク群であり、一方で十二指腸潰瘍症例は萎縮が軽度である前庭部優位炎から生じることが知られている。本研究では、萎縮性胃炎症例の中で、PSCA 遺伝子の T アレル保持者（CT/TT 型）が、CC 型よりも胃粘膜萎縮が進行していることが示された。また、T アレル保持者（CT/TT 型）は、十二指腸潰瘍症例と比較して、萎縮性胃炎とともに胃潰瘍、胃がんのリスクが高いことからも、PSCA 遺伝子 rs2294008 T アレルは萎縮性胃炎への進行に関与していると考えられた。さらに、十二指腸潰瘍症例では、*H. pylori* 陰性健常者や他の *H. pylori* 関連疾患（萎縮性胃炎・胃潰瘍・胃がん）と比較して、有意に CC 型の頻度が高いことから、過去の報告と同様に CC 型が十二指腸潰瘍のリスク因子となると考えられた。

［結論］

PSCA 遺伝子多型（rs2294008 C>T）は、胃粘膜萎縮の進行に関与し、また *H. pylori* 関連疾患の易罹患性（十二指腸潰瘍と萎縮性胃炎・胃潰瘍・胃がん）を決定する因子のひとつと考えられた。PSCA 遺伝子の T アレル保持者（CT/TT 型）は胃がんの発症リスクが高いと考えられ、胃がん検診でのスクリーニングを行うことや胃がんへの進展を予防するために *H. pylori* の除菌療法を受けることが望ましいと思われる。さらに、菌側因子や環境因子と組み合わせた高リスク群の拾い

上げなど、さらなる検討が必要と考えられる。