

厚生科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

高齢者の消化・吸収機能の維持に関する研究

平成13年度 総括研究報告書

主任研究者 千葉 勉

平成14(2002)年 4月

目 次

| | |
|------------------------------------|----|
| I, 総括研究報告 | |
| 高齢者の消化・吸収機能の維持に関する研究----- | 1 |
| 千葉 勉 | |
| II, 分担研究報告 | |
| 1, 高齢者のヘリコバクテラ感染患者に除菌療法を行い、----- | 17 |
| 消化吸収能の改善あるいは変化を検討する | |
| 木下 芳一 | |
| 2, 高齢者における腸管粘膜防御機構の解析 ----- | 21 |
| 日比 紀文 | |
| 3, 高齢者の腸管からの鉄吸収および肝内鉄蓄積に関する検討----- | 27 |
| 高後 裕 | |
| 4, 高齢者の消化管機能に対する胆汁酸の影響に関する研究----- | 32 |
| 菅野健太郎 | |
| 5, グレリンによる消化管機能の調節とその臨床的意義----- | 35 |
| 中里 雅光 | |
| III, 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- | 39 |

厚生科学研究費補助金（長寿科学研究事業）
総括研究報告書

高齢者の消化・吸収機能の維持に関する研究

主任研究者 千葉 勉 京都大学大学院医学研究科消化器病態学講座 教授

研究要旨 高齢者の消化器臓器の特徴、さらにそれに基づく障害の特徴について検討した。その結果、1. 高齢者ではヘリコバクタ・ピロリ感染によって HDL-コレステロールが有意に低下し、動脈硬化の進展が促進されること、2. 腸粘膜への病原菌の侵入を阻止する IgGfc 結合蛋白は、消化管の粘膜細胞、分泌粘液中に存在するが、その IgG 結合活性は加齢とともに低下すること、3. 高齢者では HP 感染、さらに腸管からの鉄吸収に關与する DMT1 の発現低下によって、鉄欠乏状態にあるが、実際に貧血とはならないこと、4. 高齢者の胆汁逆流は食道、胃粘膜に対して炎症、増殖のシグナルと成りうること、さらに、5. 胃の成長ホルモン促進因子グレリンは加齢によって低下するが、このことが高齢者の somatopause に關与する可能性があること、などが明らかとなった。これらの変化は消化、吸収さらには消化管免疫など、高齢者の腸管の機能に大きく影響しているものと考えられた。今後これらの機能を改善あるいは補充する方法を考案することが期待される。

分担研究者

木下芳一（島根医科大学第二内科 教授）
日比紀文（慶應義塾大学医学部内科教授）
高後 裕（旭川医科大学第三内科 教授）
菅野健太郎（自治医科大学消化器内科教授）
中里雅光（宮崎医科大学第三内科 講師）

例が数多く認められるようになってきた。実際高齢者では低アルブミン血症、低 Na 血症、鉄欠乏性貧血などがしばしば存在するが、これらは加齢による消化器臓器の機能障害、腸管免疫能の低下が大きく関与していると考えられる。一方最近ヘリコバクタ・ピロリ(HP)感染が大きくクローズアップされるようになったが、日本の高齢者での HP 感染率は70-80%にも達している。このことは従来加齢によると考えられていた種々の消化器臓器の機能の低下や腸管免疫の変化のある部分は、実は HP 感染に基づくものであった可能性をも示唆している。また腸管免疫の変動はおそらく腸内細菌の変動を生じると考えられるが、このことがさらに高齢者の消化吸収能に大きく影響しているものと推測される。このよう

A. 研究目的

高齢者では従来から加齢による消化器臓器の機能低下によって種々の消化吸収障害が生じ、また腸管免疫能の低下によって腸内細菌の異常や感染症が生じやすいことが指摘されてきた。特に最近の高齢化社会の急速な進展によって、こうした加齢による消化器臓器の機能障害の存在がより明らかとなり、それに基づく疾病の増加や、食欲や消化吸収の低下によって QOL が低下する

に高齢者の消化管機能、免疫機能の特徴は、加齢による変動と、加齢によって生じる疾病や感染による変化が総合されて形成されていると考えられる。

そこで本研究では、高齢者の消化器臓器の機能の特徴を明らかにし、それが高齢者の機能不全および消化器の疾病の形成にどのようなかかわっているかを明らかにすることを目的とした。さらに加えて腸管免疫能の変化による HP や腸内細菌など的高齢者特有の変動が、高齢者の疾病構造にどのような影響を及ぼしているかも検討した。

B. 研究方法

1. 健康診断を受信した 2500 名に対して十分なインフォームド/コンセントを得た後、残りの血清について抗 HP 抗体を測定して HP 感染の有無を検討した。また中性脂肪、コレステロール、HDL コレステロール、血糖、HbA1c など種々の栄養状態の指標を測定した。さらにこれらから 1000 名を無作為に抽出して pulse wave velocity を測定して、動脈の硬化度を測定し動脈硬化の指標とした。一方同様に 1000 名に対して血清鉄、フェリチン、血球数を測定して、貧血の有無、鉄欠乏の有無を検討し、これら栄養状態と貧血について HP 感染との関係、さらに加齢との関係を検討した。
2. 腸管粘膜から侵入する抗原を排除する機能を有すると考えられる IgGFc 結合蛋白(IgBP)の局在について、インフォームド・コンセントが得られたヒトの生検ならびに手術材料を用いて検討した。得られた組織から新鮮凍結

切片を作成し、研究者らが樹立した FcBP に対するモノクローナル抗体 (F9)を用いて免疫組織染色をおこなった。また粘液中の FcBP の存在、およびその IgG 結合能を検討するために、前述のモノクローナル抗体を用いて Immunodotblot ならびに

Immunoprecipitation 法により解析した。

3. 疾患や加齢による鉄の体内、肝臓への取り込みの変動を検討する目的で、各年齢層の健常人、慢性 C 型肝炎患者、アルコール性肝障害患者について、肝組織中のトランスフェリン受容体 (TfR)および、消化管上皮で鉄吸収に関与する遺伝子として同定された DMTG1(Nramp2)の発現を、それぞれ特異的な抗体を用いて検討した。さらに DMT1 の肝臓での役割を明らかにするために、ヒト肝癌細胞株に DMT1 遺伝子を導入して In vitro 実験をおこなった。
4. 種々の一次、二次胆汁酸の消化管上皮細胞への影響を検討するために、胆汁酸をヒト食道、胃、大腸の上皮細胞株に添加して、その増殖活性、増殖因子、サイトカイン遺伝子発現、さらに細胞内情報伝達系の動きについて観察した。
5. 健常人、単純肥満者、糖尿病患者に対して、種々の条件下に採血し血中グレリン濃度を測定した。なおグレリンについては C 端抗体、ならびに脂肪酸化された活性型グレリンを測定できる N 端抗体を用いて検討した。一方、ヒトメラノーマ細胞 (SEKI 細胞株ま

たは G361) を BALB/c-nu/nu マウスの背部皮下に移植しカヘキシア・モデルを作成した。そして体重が減少した直後から合成ヒト・グレリン(3 nmol/マウス)を一日 2 回腹腔内投与して、体重などにおよぼす影響を検討した。

C. 研究結果

1. HP 陽性者 1300 名、陰性者 1200 名について上記の栄養状態の指標を比較したところ、HP 感染者では HDL コレステロールのみが明らかに低下していた。またこの低下は高齢者ほど著明であった。さらに pulse wave velocity では HP 感染者で明らかに加速されており、この変化も高齢者でより著明であった。一方 HP 感染者では血清鉄、フェリチン値ともに明らかに低下していた。またこの差も高齢者ほど著明であった。しかしながら HP 感染者では明らかな貧血は認めず、したがって鉄吸収の低下は潜在的なものであると考えられた。
2. FcBP 陽性細胞は大腸、小腸、胆嚢、胆嚢管、胆管、顎下腺に存在した。胃では正常粘膜には認められなかったが、慢性胃炎の腸上皮化生粘膜部分に強い発現が認められた。さらにこの染色性は腸上皮化生の完全、不完全、いずれの場合にも認められた。一方、大腸粘液、胆汁、唾液には FcBP の存在が確認されたが、胃液では pH 依存性で、pH6 以上の胃液では陽性であり、3 以下では反応が認められなくなった。さらに IgG の結合能を検討したところ、70-80 kD に

Immunoprecipitate されるバンドが大腸粘液、胆汁中に認められ、IgG 結合能をもつ FcBP のバンドと考えられた。なおこれらの IgG 結合能は加齢とともに低下する傾向が認められた。

3. A. 健常人の肝では TfR の発現は見られなかった。しかし肝障害を有する患者にはその発現が認められた。さらにその発現は肝の鉄の蓄積量と関係なく認められた。また高齢者では健常人においても約 30% の例で肝に TfR の発現が認められた。一方 DMT1 は健常人の肝の細胞質に多く局在し、細胞膜にはほとんど存在しなかったが、慢性肝疾患患者では肝内の鉄の蓄積に逆比例してその発現は低下した。また十二指腸の DMT1 の発現は鉄欠乏性貧血の患者では著明に増加した。しかし慢性肝疾患患者では、血清鉄値が高いにもかかわらず DMT1 の発現はむしろ増加していた。一方、高齢者では十二指腸 DMT1 の発現は低下する傾向にあり、血清鉄で補正するとその傾向はより強く認められた。B. ヒト肝癌細胞株の細胞内の鉄をキレートすると DMT1 の発現は増強し、細胞膜にもその発現が認められた。つぎに DMT1 遺伝子を導入したところ、DMT1 は細胞質に加えて、細胞膜にも強く発現した。この細胞株では消化管上皮細胞と同様に自由鉄の細胞への取り込みを促進させた。
4. 種々の胆汁酸の中で、ケノデオキシコール酸、リソコール酸は、用量依存的また時間依存的に種々の培養細胞における増殖因子、サイトカイン遺伝子の

発現を増強させた。またこの際、転写因子 NF- κ B の核内移行と特異的シスエレメントへの結合が見られ、その活性化が明らかとなった。

5. 健常者、単純肥満者、糖尿病患者いずれの群においても体重と血中グレリン濃度は逆相関した。また肥満者、2型糖尿病患者のグレリン濃度は健常者に比較してあきらかに低かった。

75gOGTT を行うと、血糖、血中インスリン濃度の上昇に伴い、グレリンは前値の 66% に低下した。また IVGTT においてもグレリンは低下した。しかし水分摂取では変化しなかった。ヒト・グレリンは食前に増加して、食後には低下した。さらにグレリンは加齢により低下する傾向が認められた。

一方 SEKI 細胞、G361 細胞移植カヘキシア・モデル・マウスにグレリンを投与したところ、摂食量の低下と体重減少が有意に抑制された。しかしグレリン投与は癌重量には影響せず、またカヘキシアの原因とされる白血病抑制因子(LIF)の血中濃度にも影響しなかった。

D. 考察

今回の研究ではまず、高齢者では HP 感染によって種々の栄養状態を示す血液検査の指標の中で、HDL コレステロールのみが明らかに低下することが判明した。さらにこれら HP 陽性的高齢者では pulse wave velocity 法によって、非感染者に比して動脈硬化の進展がより著明であることが明らかとなった。わが国の高齢者では未だに 70% 近く

が HP に感染している。しかしながら HP 除菌の保険適応は胃十二指腸潰瘍のみに限定されている。近年 HP 感染が胃癌の危険因子として重要であることが指摘されているが、それに加えて動脈硬化の危険因子である可能性が示されたことから、少なくとも高齢者においては、今後 HP 除菌の保険適応の拡大について再考する必要があるものと考えられる。わが国では欧米に比べて HP 感染率が高いことは周知の事実であるが、同時にわが国では心臓よりも脳卒中に代表されるような脳血管障害が多いことが特徴であった。今後 HP 感染がこのような従来の日本型の動脈硬化の特徴に関与していたかどうか興味深い点である。

さらに今回、HP 感染高齢者では血清鉄、フェリチンの値も低下していることも明らかとなった。しかしながら実際の貧血については特に HP 感染者に有意に多いということではなかった。このことに加えて今回、十二指腸からの鉄吸収に関与する膜蛋白 DMT1 の発現について検討したところ、鉄欠乏性貧血の患者では DMT1 発現が有意に上昇していた。さらに高齢者では DMT1 の発現が低下していた。このように高齢者では高い HP 感染率、DMT1 の発現低下が鉄欠乏の要因となっている可能性が考えられたが、これらは実際の貧血を生じるまでにはいならず、潜在的鉄欠乏の要因となっているものと考えられた。最近生体内の鉄については、肝疾患で見られるように、free radical を産生したりすることによる組

織障害性、さらに老化の増強因子として注目されつつある。今回明らかとなった高齢者の生理的、さらには病的な潜在性鉄欠乏状態が老化に対してどのような意義をもつかについては、今後非常に興味をもたれるところである。

高齢者では夏季の近海の魚介類によるピブリオ感染、さらには O157 感染症に代表されるように、非高齢者に比べて易感染性であり、かつ感染するとより重篤な病態となる。これには腸管の免疫能の低下が関与していることは明らかであるが、その免疫をつかさどる因子の一つとして今回、腸管の IgG 結合蛋白 (FcBP) の存在部位を検討したが、その結果 FcBP は胃を除く消化管粘膜のみならず、そこから分泌される粘液にも含まれていること、さらにその粘液は IgG に対する結合能を有することが明らかとなった。またこの結合能は加齢とともに低下することから、その低下が高齢者の腸管免疫能の低下の一因となっている可能性が想定された。腸管の免疫能をつかさどる分子はこれ以外にも多数存在するが、今回の検討からまず、腸管の FcBP の産生、分泌を促進させること、あるいは FcBP を投与することが高齢者にとって一つの治療法となる可能性が示された。

高齢者ではしばしば胆汁酸の食道、胃への逆流がみられる、この逆流は胃や食道粘膜に対して障害的に作用して炎症を惹起する。そこで今回この胆汁酸の食道、胃粘膜細胞への直接的な影響について検討をおこなったが、その結果、特にケノデオキシコール酸、リ

ソコール酸はこれら消化管上皮細胞に対して、その増殖因子、サイトカイン遺伝子の発現を増強し、またその際細胞内の NF- κ B 活性を増強させることが明らかとなった。このことは胆汁酸が、これらの遺伝子発現を介して、炎症、さらには細胞増殖を促進させる可能性を示唆しており、その結果高齢者の逆流性食道炎、癌の発生に關与していることを推察させるものである。

成長ホルモンは加齢とともにその分泌が低下するが、近年このことは加齢による女性ホルモンの欠乏状態、menopause と同様、somatopause として高齢者の種々の機能不全の原因となっている可能性が指摘されている。最近胃の成長ホルモン促進因子としてグレリンが発見されたが、グレリンは食欲を亢進させ、かつ消化管運動を促進させることが明らかとなってきた。今回の研究ではグレリンが食事摂取、血糖の上昇によって抑制されることが判明したが、さらに高齢者では肥満患者と同様グレリン分泌不全が存在することが判明した。この高齢者のグレリン分泌不全が成長ホルモン分泌不全のみならず、高齢者の食欲や消化管運動の低下に關係している可能性が十分に考えられる。さらにこれらに加えて、グレリン分泌不全そのものが、高齢者の somatopause の病態を形成している可能性もあり非常に興味を持たれる。

E. 結論

1. HP 感染健常人について、HP 感染の栄養状態に及ぼす影響を検討し

たところ、特に高齢者において感染者で HDL コレステロールが明らかに低下していた。さらに感染者では pulse wave velocity による計測で動脈硬化の程度が明らかに高度であった。一方高齢者の感染者では血清鉄、フェリチン値が明らかに低下していたが、貧血については差がなく、したがって高齢者の鉄の欠乏は潜在性のものであった。

2. 腸管の粘膜から侵入する抗原を排除すると考えられる IgGFc 結合蛋白 (FcBP) は大腸、小腸、胆嚢、胆管粘膜で発現していた。胃では慢性胃炎の腸上皮化生粘膜で強い染色が認められた。さらに大腸粘液、胃液中に FcBP の存在、さらには IgG 結合能が確認されたが、その IgG 結合能は加齢に伴い低下する傾向が認められ、高齢者の易感染性の要因と考えられた。
3. 鉄の吸収に関与する十二指腸粘膜の鉄結合蛋白 DMT1 の発現は鉄欠乏状態で増加するが、慢性肝疾患では鉄の蓄積が多いにも関わらず増加していた。一方加齢によって DMT1 の発現は低下する傾向にあり、加齢による鉄吸収障害の一因と考えられた。
4. 胆汁酸は消化管培養上皮細胞において、増殖因子、サイトカイン遺伝子の発現を増強し、その際 NF- κ B を活性化することが明らかとなった。高齢者に多い食道、胃粘膜への胆汁酸の逆流は、炎症、

発癌に関与している可能と考えられた。

5. 胃に存在する成長ホルモン分泌促進因子、グレリンの血中濃度は BMI と逆比例した。また 75gOGTT、摂食によりグレリンは低下した。また加齢とともにグレリン分泌は低下した。このことから高齢者の somatopause にグレリンの分泌不全が関与している可能性が示された。

F. 研究発表

1. Seno H, Takaishi S, Sawada M, Chiba T.: Enhanced expression of transforming growth factor TGF- α precursor and TGF- β 1 during Paneth cell regeneration. *Dig Dis Sci* 46:1004-1010:2001.
2. Chiba T, Watanabe T, Ito T: *Helicobacter pylori* infection and acid secretion in patients with duodenal ulcer in Japan. *Gut* 48:871-872:2001.
3. Kanai M, Konda Y, Izumi Y, Nakajima T, K, Takeuchi T, Chiba T.: TGF- α inhibits apoptosis of murine gastric pit cells through NF- κ B-dependent pathway. *Gastroenterology* 121:56-67:2001.
4. Honda K, Nakano H, Yoshida H, Nishikawa S, Rennert P, Ikuta K, Tamechika M, Yamaguchi K, Fukumoto T, Chiba T, Nishikawa N. Molecular basis for hematopoietic/mesenchymal interaction during initiation of Peyer's patch organogenesis. *J Exp Med*

- 193:621-630:2001
5. Debrecceni A, Okazaki K, Matsushima Y, Ohana M, Nakase H, Uchida K, Uose S, Chiba T: mRNA expression of cytokines and chemokines in the normal gastric surface mucous epithelial cell line GSM06 during bacterial infection with *Helicobacter felis*. *J Physiol (Paris)* 95:461-467:2001.
 6. Uchida K, Okazaki K, Uose S, Nakase H, Ohana M, Oshima C, Matsushima Y, Kawanami C, Hiai H, Masuda T, Chiba T.: Analysis of cytokines in the early development of gastric secondary lymphoid follicles in *Helicobacter pylori*-infected BALB/c mice with neonatal thymectomy. *Infect Immun* 69:6749-6754:2001.
 7. Ohana M, Okazaki K, Oshima C, Debrecceni A, Nishi T, Uchida K, Uose S, Nakase H, Matsushima Y, Chiba T.: A critical role for IL-7R signaling in the development of *Helicobacter felis*-induced gastritis in mice. *Gastroenterology* 121:329-336:2001.
 8. Okazaki K, Uchida K, Chiba T.: Recent concept of autoimmune-related pancreatitis. A review article: *J Gastroenterol* 36:293-302:2001.
 9. Nakase H, Okazaki K, Inoue F, Chiba T: Successful treatment of rectal MALT lymphomas by antibiotics. *Endoscopy* 2002(in press).
 10. Yoshida M, Watanabe T, Usui T, Matsunaga Y, Shirai Y, Yamori M, Itoh T, Habu S, Chiba T, Kita T, Wakatsuki Y: CD4 T cells monospecific to ovalbumin produced by *Escherichia coli* can induce colitis upon transfer to BALB/c and SCID mice. *International Immunol* 13:1561-1570:2001.
 11. Nakajima T, Konda Y, Izumi Y, Kanai M, Hayashi N, Chiba T, Takeuchi T: Gastrin stimulates the growth of gastric pit cell precursors by inducing its own receptors. *Am J Physiol* 282:G359-366:2002.
 12. Watanabe T, Yoshida M, Shirai Y, Yamori M, Yagita H, Chiba T, Kita T, Wakatsuki Y: Administration of an antigen at a high dose generates regulatory CD4+ T cells expressing CD95 ligand and secreting IL-4 in the liver. *J Immunol* 168:2188-2199:2002.
 13. Chiba T: Factors contributing to the development of gastric cancer due to *Helicobacter pylori* infection. *Current Gastroenterol Report* 2002 (in press).
 14. Seno H, Oshima M, Ishikawa t, Oshima H, takaku K, Chiba T, Narumiya S, taketo M: Cyclooxygenase 2- and prostaglandin E2 receptor EP2-dependent angiogenesis in Apc716 mouse intestinal polyps. *Cancer Res* 62:506-511:2002.
 15. Nakase H, Okazaki K, tabata Y, Ozeki M, Watanabe N, Uose S, Ohana M, Uchida K, Nishi T, Itoh T, Kawanami C, Chiba T: New cytokine delivery system using gelatin microspheres containing interleukin-10 for experimental inflammatory bowel disease. *J Pharmacol Exp Ther* 301:59-65:2002.

16. Watanabe N, Seno H, Okazaki K, Nakajima T, Yazumi S, Miyamoto S, Matsumoto S, Itoh T, Kawanami C, Chiba T: Regression of fundic gland polyps following acquisition of helicobacter pylori. Gut 2002 (in press)
17. Ueda Y, Hijikata M, Takagi S, Takada R, Takada S, Shimotohno K, Chiba T: Wnt/beta-catenin signaling suppresses apoptosis in low serum medium and induces morphological change in rodent fibroblasts. Int J Cancer 2002 (in press).
18. 石原俊治, 木下芳一. II. 生理と病態 5. 胃分泌機序 In: Annual Review 消化器 (戸田剛太郎, 税所宏志, 寺野彰, 幕内雅敏編). 中外医学社, 東京, 2001, pp69-73.
19. 木下芳一, 足立経一, 石原俊治. 除菌後の逆流性食道炎の頻度と対処法. Helicobacter Reserch, 5: 279-282, 2001.
20. 河村 朗, 足立経一, 木下芳一. 特集: Helicobacter pylori 感染と NUD NUD の病態. Helicobacter Reserch, 5: 546-550, 2001.
21. 古田賢司, 木下芳一. 慢性胃炎を合併食道炎患者をどう治療する. In: ヘリコバクタ・ピロリ胃炎「エビデンスとプラクティス」(坂本長逸編). 金原出版, 東京, 2001, pp112-117.
22. 門脇泰憲, 木下芳一. 4. 胃分泌機序 In: Annual Review 消化器 (戸田剛太郎, 税所宏志, 寺野彰, 幕内雅敏編). 中外医学社, 東京, 2002, pp80-83.
23. 数森秀章, 木下芳一. 胃酸分泌をめぐる新しい展開. In: 日本臨床増刊号, H.pylori の消化性潰瘍学 (寺野彰編). 日本臨牀社, 大阪, 2002, pp57-63.
24. Kawashima K, Ishihara S, Amano K, Hirakawa K, Adachi K, Fukuda R, Sumi S, Watanabe M, Kinoshita Y. Nonrotation of the midgut with appendiceal mucocele in an adult. J. Gastroenterology. 36: 44-47, 2001.
25. Fukuda R, Hamamoto N, Uchida Y, Furuta S, Katsube T, Kazumori H, Ishihara S, Amano K, Adachi K, Watanabe M, Kinoshita Y. Gastrointestinal stromal tumor with a novel mutation of KIT proto-oncogene. Internal Medicine. 40: 301-303, 2001.
26. Amano K, Adachi K, Katsube T, Watanabe M, Kinoshita Y. Role of hiatus hernia and gastric mucosal atrophy in the development of reflux esophagitis in the elderly. J. Gastroenterol Hepatol. 16: 132-136, 2001.
27. Kawamura A, Adachi K, Ishihara S, Katsube T, Takashima T, Yuki M, Amano K, Fukuda R, Yamashita Y, Kinoshita Y. Correlation between microsatellite instability and metachronous disease recurrence after endoscopic mucosal resection of patients with early stage gastric carcinoma. Cancer. 91: 339-345, 2001
28. Kinoshita Y, Ishihara S. What is the role of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide produced in the gastrointestinal tract? J. Gastroenterology 36: 62-64,

- 2001.
29. Kawamura A, Adachi K, Takashima T, Murao M, Katsube T, Yuki M, Kinoshita Y. Prevalence of functional dyspepsia and relationship with Helicobacter pylori infection in a Japanese population. *J. Gastroenterol Hepatol.* 16: 354-355, 2001.
 30. Kazumori H, Ishihara S, Kawashima K, Fukuda R, Chiba T, Kinoshita Y. Analysis of gastrin receptor gene expression in proliferating cells in the neck zone of gastric fundic glands using laser capture microdissection. *FEBS LETTERS* 189: 208-214, 2001.
 31. Watanabe M, Sato S, Moritani M, Uchida Y, Hamamoto S, Ishine J, Kinoshita Y. Partial obstruction of the colon caused by postoperative adhesions after cholecystectomy as a rare form of postcholecystectomy syndrome. *Am. J. Gastroenterol* 96: 255-256, 2001.
 32. Kawamura A, Adachi K, Takashima T, Yuki M, Ono M, Kinoshita Y. Prevalence of irritable bowel syndrome and its relationship with Helicobacter pylori infection in a Japanese population. *Am J Gastroenterol.* 96: 1946, 2001.
 33. Watanabe M, Uchida Y, Sato S, Moritani M, Hamamoto S, Mishiro T, Akagi S, Kinoshita Y, Kohge N. Report of a case showing a recovery from liver cirrhosis to chronic hepatitis, type C, after glycyrrhizin injection for two years and a sustained response by the following interferon therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 96: 1947-1949, 2001.
 34. Adachi K, Ishihara S, Hashimoto T, Hirakawa K, Ishimura N, Niigaki M, Kaji T, Kawamura A, Sato H, Fujishiro H, Hattori S, Watanabe M, Kinoshita Y. Efficacy of ecabiet sodium for Helicobacter pylori eradication triple therapy in comparison with a lansoprazole-based regimen. *Alimentary Pharmacology Therapeutics.* 15: 1187-1191, 2001.
 35. Rumi MAK, Sato H, Ishihara S, Kawamura K, Hamamoto S, Kazumori H, Okuyama T, Fukuda R, Nagasue N, Kinoshita Y. Peroxisome proliferator-activated receptor γ ligand induced growth inhibition of human hepatocellular carcinoma. *British J Cancer.* 84: 1640-1647, 2001.
 36. Fukuda R, Ishimura N, Hamamoto S, Moritani M, Uchida Y, Ishihara S, Akagi S, Watanabe M, Kinoshita Y. Co-infection by serologically-silent hepatitis B virus may contribute to poor interferon response in patients with chronic hepatitis C by down-regulation of type-I interferon receptor gene expression in the liver. *J Med Virol.* 63: 220-227, 2001.
 37. Watanabe M, Kohge N, Akagi S, Uchida Y, Sato S, Kinoshita Y. Congenital anomalies, in a child born from a mother with interferon-treated chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 96:1668-1669, 2001.

38. Ishihara S, Okuyama T, Ishimura N, Ono M, Hashimoto T, Kazumori H, Kaji T, Sato H, Fujishiro H, Adachi K, Fukuda R, Kinoshita Y. Intra-gastric distribution of *Helicobacter pylori* during short-term omeprazole therapy : study using Carnoy's fixation and immunohistochemistry for detection of bacteria. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 15: 1485-1491, 2001.
39. Kazumori H, Hashimoto T, Akagi S, Adachi K, Watanabe M, Kinoshita Y. Sclerosing cholangitis and systemic lymphadenopathy. *J Gastroenterol* 36:429-432, 2001.
40. Moriyama N, Ishihara S, Hirose M, Watanabe S, Sato N, Kinoshita Y. E-cadherin is essential for gastric epithelial restitution in vitro: a study using the normal rat gastric mucosal cell line, RGM1. *J Lab Clin Med*.138: 236-242, 2001.
41. Adachi K, Suetsugu H, Moriyama N, Kazumori H, Kawamura A, Fujishiro H, Sato H, Okuyama T, Ishihara S, Watanabe M, Kinoshita Y. Influence of *Helicobacter pylori* infection and cetraxate on gastric mucosal blood flow during healing of endoscopic mucosal resection-induced ulcers. *J Gastroenterol Hepatol*. 16: 1211-1216, 2001.
42. Adachi K, Fujishiro H, Katsube T, Yuki M, Ono M, Kawamura A, Rumi MAK , Watanabe M, Kinoshita Y. Predominant nocturnal acid reflux in patients with Los Angeles grade C and D reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 16: 1191-1196, 2001.
43. Fujishiro H, Adachi K, Kawamura A, Katsube T, Ono M, Yuki M, Amano K, Ishihara S, Kinoshita Y. Influence of *Helicobacter pylori* infection on the prevalence of reflux esophagitis in Japanese patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 16: 1217-1221, 2001.
44. Moritani M, Watanabe M, Akagi S, Uchida Y, Hamamoto S, Kinoshita Y. Age-related indications and complications after diagnostic laparoscopy. *Am J Gastroenterol*. 96: 1941-1943, 2001.
45. Hashimoto T, Adachi K, Ishimura N, Hirakawa K, Katsube T, Kurotani A, Hattori S, Kinoshita Y. Safety and efficacy of glucagon as a premedication for upper gastrointestinal endoscopy -a comparative study with butyl scopolamine bromide. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 16: 111-118, 2002.
46. Adachi K, Ono M, Kawamura A, Yuki M, Fujishiro H, Kinoshita Y. Nizatidine and cisapride enhance salivary secretion in humans. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 16: 297-301, 2002.
47. Kazumori H, Ishihara S, Fukuda R, Kinoshita Y. Time course changes of ECL cell markers in acetic acid-induced gastric ulcers in rats. *Alimentary pharmacology and Therapeutics* 16(suppl 2): 1-10, 2002.
48. Endo H, Ashizawa N, Niigaki M,

- Hamamoto N, Niigaki M, Kaji T, Katsube T, Watanabe M, Naora H, Otani H, Kinoshita Y. Fine reconstruction of the pancreatic ductular system at the onset of pancreatitis. *Histol Histopathol* 17: 107-112, 2002.
49. Sato H, Fujishiro H, Rumi MAK, Kinoshita Y, Niigaki M, Kohge N, Imaoka T. Successful endoscopic injection sclerotherapy for duodenal varices. *J. Gastroenterology* 37: 143-144, 2002.
50. Adachi K, Katsube T, Kawamura A, Kinoshita Y. Nocturnal gastric acid breakthrough and *Helicobacter pylori*. *Gastrointestinal Function Regulation and Disturbances* 19: 47-56, 2002.
51. Takashima T, Adachi K, Kawamura A, Yuki M, Fujishiro H, Rumi MAK, Ishihara S, Watanabe M, Kinoshita Y. Cardiovascular risk factors in subjects with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. (in press)
52. Okuyama T, Noda T, Yoshida M, Adachi K, Watanabe M, Kazumori H, Sato H, Ishihara S, Kinoshita Y. A novel duodenal elevated lesion mimicking intraluminal duodenal protrusion. *Gastrointestinal Endoscopy*. (in press)
53. Kawashima K, Ishihara S, Rumi MAK, Moriyama N, Kazumori H, Suetsugu H, Sato H, Fukuda R, Adachi K, Shibata M, Onodera S, Chiba T, Kinoshita Y. Localization of calcitonin gene-related peptide receptors in rat gastric mucosa. *Peptides*. (in press)
54. Kijima I, Nakagawa M, Shintani M, Nakano A, Kinoshita Y, Harada T, Watanabe M. □The distribution of endocrin cells in surgically resected stomach. *J Gastroenterology*. (in press)
55. Kaji T, Ishihara S, Ashizawa N, Hamamoto N, Endo H, Fukuda R, Adachi K, Watanabe M, Nakao M, Kinoshita Y. Adherence of *Helicobacter pylori* to gastric epithelial cells and mucosal inflammation. *J. Lab. Clin. Med.* (in press)
56. Sato H, Abe K, Oshima N, Kawashima K, Hamamoto N, Moritani M, Rumi MAK, Ishihara S, Adachi K, Kawauchi H, Kinoshita Y. Primary hyperparathyroidism with duodenal ulcer and *H. pylori* infection. *Internal Medicine*. (in press)
57. Yuki M, Adachi K, Miyaoka Y, Yoshino N, Fujishiro H, Uchida Y, Ono M, Kinoshita Y. Is computerized bowel sound auscultation system useful for the detection of increased bowel motility? *Am J. Gastroenterol*. (in press)
58. Rumi MAK, Sato H, Ishihara S, Ortega C, Kadowaki Y, Kinoshita Y. Growth inhibition of esophageal squamous carcinoma cells by peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands. *J. Lab. Clin Med.* (in press)
59. Adachi K, Kawamura A, Ono M, Masuzaki K, Takashima T, Yuki M, Fujishiro H, Ishihara S, Kinoshita Y. Comparative evaluation of urine-based and other minimally invasive methods

- for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J. Gastroenterology*. (in press)
60. Kazumori H, Ishihara S, Fukuda R, Kinoshita Y. Localization of Reg receptor in rat fundic mucosa. *J. Lab. Clin. Med.* (in press)
61. Toda K, Kumagai N, Tsuchimoto K, Inagaki H, Suzuki T, Oishi T, Atsukawa K, Saito H, Morizane T, Hibi T, Ishii H: Induction of hepatic stellate cell proliferation by LPS-stimulated peripheral blood mononuclear cells from patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 35:214-20, 2000
62. Kanauchi O, Araki Y, Andoh A, Iwanaga T, Maeda N, Mitsuyama K, Bamba T, Hibi T: Effect of germinated barley foodstuff administration on mineral utilization in rodents. *J Gastroenterol* 35:188-94, 2000
63. Inoue N, Watanabe M, Yamazaki M, Kanai T, Iwao Y, Ishii H, and Hibi T: Restricted VH gene usage in lamina propria B cells that produced anticolon antibody from patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 121:15-23, 2001
64. Kanai T, Watanabe M, Okazawa A, Soto T, Hibi T : Interleukin-18 and Crohn's Disease. *Digestion* 63 (suppl 1) : 37-42, 2001
65. Kanai T, Watanabe M, Okazawa A, Sato T, Yamazaki M, Okamoto S, Ishii H, Totsuka T, Iiyama R, Okamoto R, Ikeda M, Kurimoto M, Takeda K, Akira S, Hibi T: Macrophage-derived IL-18-mediated intestinal inflammation in the murine model of Crohn's disease. *Gastroenterology* 121:875-88, 2001
66. Kobayashi K, Yagasaki M, Harada N, Chichibu K, Hibi T, Yoshida T, Brown WR, Morikawa M: Detection of Fcγ binding protein antigen in human sera and its relation with autoimmune diseases. *Immunol Lett* 79: 229-35, 2001
67. Naganuma M, Iwao Y, Ogata H, Inoue N, Funakoshi S, Yamamoto S, Nakamura Y, Ishii H, Hibi T: Measurement of colonic mucosal concentrations of 5-aminosalicylic acid is useful for estimating its therapeutic efficacy in distal ulcerative colitis: comparison of orally administered mesalamine and sulfasalazine. *Inflamm Bowel Dis* 7 : 221-5, 2001
68. Asakura H, Yao T, Matsui T, Koganei K, Fukushima T, Takazoe M, Hobara R, Nakano H, Okamura S, Matsueda K, Kashida H, Makiyama K, Hiwatashi N, Kashiwagi K, Hibi T: Efficacy of treatment with chimeric monoclonal antibody (Infliximab) to tumor necrosis factor-alpha for Crohn's disease in Japan: evaluation by rapid turnover proteins, and radiologic and endoscopic findings. *J Gastroenterol Hepatol* 16: 763-9, 2001
69. Nakano M, Aoki K, Matsumoto N, Ohnami S, Hatanaka K, Hibi T, Terada M, Yoshida T: Suppression of colorectal cancer growth using an adenovirus

- vector expressing an antisense K-ras RNA. *Mol Ther* 3:491-9, 2001
70. Naganuma M, Iizuka B, Torii A, Ogihara T, Kawamura Y, Ichinose M, Kojima Y, Hibi T: Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis and reduces its recurrence: results of a multicenter case-controlled study in Japan. *Am J Gastroenterol* 96:1123-6, 2001
71. Kanauchi O, Iwanaga T, Andoh A, Araki Y, Nakamura T, Mitsuyama K, Suzuki A, Hibi T, Bamba T: Dietary fiber fraction of germinated barley foodstuff attenuated mucosal damage and diarrhea, and accelerated the repair of the colonic mucosa in an experimental colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 16:160-8, 2001
72. Kobayashi K, Ogata H, Morikawa M, Iijima S, Harada N, Yoshida T, Brown WR, Inoue N, Hamada Y, Ishii H, Watanabe M, Hibi T: Distribution and partial characterization of IgG Fc binding protein in various mucin-producing cells and body fluids. *Gut* 2002, in press
73. Waxman I, Saitoh Y, Raju GS, Watari J, Yokota K, Reeves AL, Kohgo Y. High-frequency probe EUS-assisted endoscopic mucosal resection: a therapeutic strategy for submucosal tumors of the GI tract. *Gastrointest Endosc.* 2002; 55: 44-49.
74. Kato J, Kobune M, Kohgo Y, Fujikawa K, Takimoto R, Torimoto Y, Ito Y, Bessho M, Hotta T, Hikawa A, Fujii T, Punnonen K, Niitsu Y. Ratio of transferrin (Tf) to Tf-receptor complex in circulation differs depending on Tf iron saturation. *Clin Chem.* 2002; 48: 181-183.
75. Izawa T, Obara T, Tanno S, Mizukami Y, Yanagawa N, Kohgo Y. Clonality and field cancerization in intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Cancer.* 2001; 92: 1807-1817.
76. Fujiya M, Watari J, Ashida T, Honda M, Tanabe H, Fujiki T, Saitoh Y, Kohgo Y. Reduced expression of syndecan-1 affects metastatic potential and clinical outcome in patients with colorectal cancer. *Jpn J Cancer Res.* 2001; 92: 1074-1081.
77. Mizukami Y, Ura H, Obara T, Habiro A, Izawa T, Osanai M, Yanagawa N, Tanno S, Kohgo Y. Requirement of c-jun N-terminal kinase for apoptotic cell death induced by farnesyltransferase inhibitor, farnesylamine, in human pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 288: 198-204.
78. Tanaka K, Fujimoto Y, Suzuki M, Suzuki Y, Ohtake T, Saito H, Kohgo Y. PI3-kinase p85alpha is a target molecule of proline-rich antimicrobial peptide to suppress proliferation of ras-transformed cells. *Jpn J Cancer Res.* 2001; 92: 959-967.
79. Tanabe H, Yokota K, Shibata N, Satoh T, Watari J, Kohgo Y. Alcohol consumption

- as a major risk factor in the development of early esophageal cancer in patients with head and neck cancer. *Intern Med.* 2001; 40: 692-696.
80. Ohhira M, Saito H, Suzuki Y, Naraki T, Sakurai S, Ohtake T, Suzuki M, Ohhira M, Fujimoto And Y, Kohgo Y. A variant of des-gamma-carboxy prothrombin was increased in alcoholic liver disease without hepatocellular carcinoma. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001; 25: 46S-50S.
81. Saitoh Y, Waxman I, West AB, Popnikolov NK, Gatalica Z, Watari J, Obara T, Kohgo Y, Pasricha PJ. Prevalence and distinctive biologic features of flat colorectal adenomas in a North American population. *Gastroenterology.* 2001; 120: 1657-1665.
82. Kono T, Nomura M, Kasai S, Kohgo Y. Effect of ecabet sodium enema on mildly to moderately active ulcerative proctosigmoiditis: an open-label study. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 793-797.
83. Okumura T, Takeuchi S, Motomura W, Yamada H, Egashira Si S, Asahi S, Kanatani A, Ihara M, Kohgo Y. Requirement of intact disulfide bonds in orexin-A-induced stimulation of gastric acid secretion that is mediated by OX1 receptor activation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 280: 976-981.
84. 高後 裕、斉藤浩之: 赤血球造血に関わる鉄代謝の腸管-肝臓-骨髄 axis 調節の分子機構。 *臨床血液.* 2001; 42: 397-402.
85. K. Tamada, H. Nagai, Y. Yasuda, T. Tomiyama, A. Ohashi, S. Wada, N. Kanai, Y. Satoh, K. Ido, K. Sugano: Transpapillary intraductal US prior to biliary drainage in the assessment of longitudinal spread of extrahepatic bile duct carcinoma. *Gastrointest. Endosc.* 53:300-307,2001
86. K. Tamada, A. Ohashi, T. Tomiyama, S. Wada, Y. Satoh, T. Higashizawa, K. Ido, K. Sugano: Comparison of intraductal ultrasonography with percutaneous transhepatic cholangioscopy for the identification of residual bile duct stones during lithotripsy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 16:100-103,2001
87. K. Tamada, T. Higashizawa, T. Tomiyama, S. Wada, A. Ohashi, Y. Satoh, K. Ido, K. Sugano: Ropeway-type bile duct biopsy forceps with a side slit for a guidewire. *Gastrointest. Endosc.* 53:89-93,2001
88. K. Tamada, T. Tomiyama, S. Wada, A. Ohashi, Y. Satoh, T. Higashizawa, Y. Gotoh, K. Ido, K. Sugano: Hyperechoic lines as a sonographic confirmation sign during percutaneous transhepatic biliary drainage. *Abdom. Imaging* 26:39-42,2001
89. K. Tamada, T. Tomiyama, S. Wada, A. Ohashi, Y. Satoh, K. Ido, K. Sugano : Cholangiographic findings of early-stage extrahepatic bile duct carcinoma. *J. Gastroenterol.* 36:837-841,2001

90. K. Tamada, Y. Satoh, T. Tomiyama, A. Ohashi, S. Wada, K. Ido, K. Sugano: Multiple bile duct biopsies using a sheath with a side port: Usefulness of intraductal sonography. *Am. J. Roentology* 176:797-802, 2001
91. K. Tamada, N. Kanai, S. Wada, T. Tomiyama, A. Ohashi, Y. Satoh, K. Ido, K. Sugano: Utility and limitations of intraductal ultrasonography in distinguishing longitudinal cancer extension along the bile duct from inflammatory wall thickening. *Abdom. Imaging* 26:623-631, 2001
92. K. Tamada, T. Tomiyama, S. Wada, A. Ohashi, Y. Satoh, K. Ido, K. Sugano: Endoscopic transpapillary bile duct biopsy with the combination of intraductal ultrasonography in the diagnosis of biliary strictures. *Gut* 50:326-331, 2001
93. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S: A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 409: 194-198, 2001.
94. Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S: Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun*, 280: 904-907, 2001.
95. Toshinai K, Mondal MS, Nakazato M, Date Y, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S: Upregulation of ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration. *Biochem Biophys Res Commun*, 281: 1220-1225, 2001.
96. Hayashida T, Murakami K, Mogi M, Nishihara M, Nakazato M, Mondal MS, Hori Y, Kojima M, Kangawa K, Murakami N: Ghrelin in domestic animals: distribution in stomach and its possible role. *Domestic Anim Endocrinol*, 21: 17-24, 2001.
97. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Date Y, Nakazato M, Okumura H, Hosoda H, Shimizu W, Yamagishi M, Oya H, Koh H, Yutani C, Kangawa K: Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation*, 104: 2034-2038, 2001.
98. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Arima T, Matsuo M, Yada T, Matsukura M: Ghrelin is present in pancreatic α -cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes*, 51: 124-129, 2002.
99. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe S, Hosoda H, Kangawa K, Matsukura S: Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 87: 240-244, 2002.
100. Lu S, Guan JL, Wand QP, Uehara K,

Yamada S, Goto N, Date Y, Nakazato M, Kojima M, Kangawa K, Shioda S.: Immunocytochemical observation of ghrelin-containing neurons in the rat arcuate nucleus. *Neurosci Lett*, 321: 157-160, 2002.

101. Hayashida T, Nakahara K, Mondal MS, Date Y, Nakazato M, Kojima M, Kangawa K, Murakami N: Ghrelin in neonatal rats: distribution in stomach and its possible role. *J Endocrinol*, in press,

厚生科学研究費補助金(長寿科学研究事業)
分担研究報告書高齢者のヘリコバクタ感染症患者に除菌療法を行い、
消化吸収能の改善あるいは変化を検討する。

木下芳一(島根医科大学医学部内科学講座内科学第二 教授)

ヘリコバクタ・ピロリ感染が高齢者の消化吸収、栄養状態にどのような影響を及ぼしているかをまず 1000 例の健診受診者を対象として検討を行った。ヘリコバクタ・ピロリ感染は HDL-コレステロールの低下と血清フェリチンの低下をおこし、Pulse wave velocity で計測した動脈硬化を進展させた。HDL-コレステロールの低下と血清フェリチンの低下は高齢者で著明であった。そこで高齢のヘリコバクタ・ピロリ感染陽性者に除菌治療を行ったところ HDL-コレステロールの上昇と血清フェリチンの上昇が観察され、除菌治療がコレステロール代謝や鉄の吸収を改善させうることが明らかとなった。

A. 研究目的

ヘリコバクタ・ピロリ感染は日本では高齢者に感染率の高い疾患であり 60-70% の高齢日本人が感染を受けている。本感染症では胃粘膜に慢性の炎症が引き起こされるために、胃酸分泌が低下し食物の消化、吸収が障害されている可能性が考えられる。実際、ヘリコバクタ・ピロリ感染者では、非感染者に比較して血清中のビタミン B12 が低いという報告や血清アルブミン濃度が低いという報告がなされている。高齢者は種々の検査値の異常を示し、動脈硬化を基礎とする疾患や貧血を発症しやすいことが報告されている。そこで、本研究は高齢のヘリコバクタ・ピロリ感染者と非感染者で、動脈硬化の程度に差異があるか否か、動脈硬化に差異があるとすれば、脂質の代謝にヘリコバクタ・ピロリ感染が関与しているか否か、また貧血やその原因となりうる鉄の吸収にヘリコバクタ・ピロリ感染が何らかの影響を有しているかを明らかとすることを目的として行った。この目的のためヘリコバクタ・ピロリ感染者と非感染者の比較を行うとともに、ヘリコバクタ・ピロリ感染者に除菌治療を行うことによって脂質代謝、鉄代謝にどのような変化が観察されるかについて検討した。

B. 研究方法

研究の対象は健康診断を受診した 1000 例とし、倫理面へ十分な配慮をして本研究の目的と方法を十分に説明してインフォームドコンセントを得た後に、健診の目的で採血され使用された残りの血清を用いて、抗ヘリコバクタ・ピロリ IgG 抗体の有無を測定することによってヘリコバクタ・ピロリ感染診断を行う。さらに血清中の総コレステロール、中性

脂肪、HDL-コレステロール、アルブミン、フェリチンの値の測定を行った。またこの 1000 例については、全例に Pulse wave velocity と ankle brachial index の測定を行って動脈壁の硬さと狭窄の程度を計測し動脈硬化の指標とした。ヘリコバクタ・ピロリ感染陽性者のうち無作為に抽出した 100 例にヘリコバクタ・ピロリの除菌治療を行い、血液検査データの値を 1 年間追跡し、除菌治療が消化吸収、栄養状態の改善をもたらさるか否かについてを検討した。

C. 研究結果

対象とした健診受診者の約半数がヘリコバクタ・ピロリ感染陽性者であった。陽性者と陰性者で血液検査データで栄養状態の検討を行ったところ、ヘリコバクタ・ピロリ感染陽性者では HDL-コレステロールと血清フェリチンが低い値を示していたが、その他の栄養指標では感染陰性者との間に有意な差異は認められなかった。一方、これらの値を含めた栄養指標は高齢者では若年者に比較して低下していく傾向があった。HDL-コレステロールと血清フェリチンの感染陽性者と陰性者の差は若年者では小さかったが、加齢とともに大きくなった。

動脈硬化の程度は加齢とともに促進されていたが、Pulse wave velocity で計測した動脈壁硬化度は、ヘリコバクタ・ピロリ感染例の方が高値を示し動脈硬化が加速されていることが明らかとなった。

ヘリコバクタ・ピロリ感染陽性者に除菌治療を行ったところ 80% の例に除菌が可能であり、除菌成功後 HDL-コレステロールと血清フェリチンの増加が観察され、除菌治療によって脂質代謝の改善と鉄の消化吸収の正常化が観察されることが明らか

となった。

D. 考察

1000 例の多数例の集団を対象にヘリコバクタ・ピロリ感染が食物の消化、吸収、代謝にどのような影響を与えているかを検討し、感染例では HDL-コレステロール低下を中心とした脂質代謝異常、血清フェリチンの低下を中心とした鉄の消化吸收の障害のあることが明らかとなった。

さらにヘリコバクタ・ピロリ感染陽性者では Pulse wave velocity を用いて計測した動脈硬化が陰性例に比較して高度であり、HDL-コレステロールの低下が動脈硬化の進展に関与している可能性があると考えられた。一方、血清フェリチンの低下は認められたが貧血は伴っておらず、鉄の吸収障害は subclinical なものであると考えられる。

これららの脂質代謝、鉄代謝異常はヘリコバクタ・ピロリ除菌治療をすることによって正常化し、除菌治療が高齢者の消化吸收能を改善することが確認された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 石原俊治, 木下芳一. II. 生理と病態 5. 胃分泌機序 In: Annual Review 消化器 (戸田剛太郎, 税所宏志, 寺野彰, 幕内雅敏編). 中外医学社, 東京, 2001, pp69-73.

2) 木下芳一, 足立経一, 石原俊治. 除菌後の逆流性食道炎の頻度と対処法. Helicobacter Reserch, 5:279-282, 2001.

3) 河村 朗, 足立経一, 木下芳一. 特集: Helicobacter pylori 感染と NUD NUD の病態. Helicobacter Reserch, 5:546-550, 2001.

4) 古田賢司, 木下芳一. 慢性胃炎を合併食道炎患者をどう治療する. In: ヘリコバクタ・ピロリ胃炎「エビデンスとプラクティス」(坂本長逸編). 金原出版, 東京, 2001, pp112-117.

5) 門脇泰憲, 木下芳一. 4. 胃分泌機序 In: Annual Review 消化器 (戸田剛太郎, 税所宏志, 寺野彰, 幕内雅敏編). 中外医学社, 東京, 2002, pp80-83.

6) 数森秀章, 木下芳一. 胃酸分泌をめぐる新しい展開. In: 日本臨床増刊号, H.pylori の消化性潰瘍学 (寺野彰編). 日本臨床社, 大阪, 2002, pp57-63.

7) Kawashima K, Ishihara S, Amano K, Hirakawa K, Adachi K, Fukuda R, Sumi S, Watanabe M, Kinoshita Y. Nonrotation of the midgut with appendiceal mucocele in an adult. J. Gastroenterology. 36: 44-47, 2001.

8) Fukuda R, Hamamoto N, Uchida Y, Furuta S, Katsube T, Kazumori H, Ishihara S, Amano K, Adachi K, Watanabe M, Kinoshita Y. Gastrointestinal stromal tumor with a novel mutation of KIT proto-oncogene. Internal Medicine. 40: 301-303, 2001.

9) Amano K, Adachi K, Katsube T, Watanabe M, Kinoshita Y. Role of hiatus hernia and gastric mucosal atrophy in the development of reflux esophagitis in the elderly. J. Gastroenterol Hepatol. 16: 132-136, 2001.

10) Kawamura A, Adachi K, Ishihara S, Katsube T, Takashima T, Yuki M, Amano K, Fukuda R, Yamashita Y, Kinoshita Y.

Correlation between microsatellite instability and matachronous disease recurrence after endoscopic mucosal resection of patients with early stage gastric carcinoma. Cancer. 91: 339-345, 2001

11) Kinoshita Y, Ishihara S. What is the role of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide produced in the gastrointestinal tract? J. Gastroenterology 36: 62-64, 2001.

12) Kawamura A, Adachi K, Takashima T, Murao M, Katsube T, Yuki M, Kinoshita Y. Prevalence of functional dyspepsia and relationship with Helicobacter pylori infection in a Japanese population. J. Gastroenterol Hepatol. 16: 354-355, 2001.

13) Kazumori H, Ishihara S, Kawashima K, Fukuda R, Chiba T, Kinoshita Y. Analysis of gastrin receptor gene expression in proliferating cells in the neck zone of gastric fundic glands using laser capture microdissection. FEBS LETTERS 189: 208-214, 2001.

14) Watanabe M, Sato S, Moritani M, Uchida Y, Hamamoto S, Ishine J, Kinoshita Y. Partial obstruction of the colon caused by postoperative adhesions after cholecystectomy as a rare from of postcholecystectomy syndrome. Am. J. Gastroenterol 96: 255-256, 2001.

15) Kawamura A, Adachi K, Takashima T,