

ましい。

E. 結論

わが国の肺がん死亡率は、欧米に比べて、喫煙者では低く、非喫煙者では高かった。これは、わが国において①喫煙者における喫煙曝露量が少ない(喫煙開始年齢が遅い、喫煙本数が少ないなど)、②非喫煙者において他のリスク要因(受動喫煙、大気汚染など)が存在する、などの理由によると考えられ、わが国における喫煙肺がん相対リスクが欧米に比べて低いことに関連していると考えられた。喫煙者においては喫煙年数・本数別に、非喫煙者においては受動喫煙の有無別に肺がん死亡率を算出し、欧米の成績と比較するために、わが国の他のコホート研究との併合解析の可能性を検討する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sobue T, Yamamoto S, Hara M, Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer by histologic type in middle-aged Japanese men and women: the JPHC study. *Int J Cancer* 2002; 99:245-51.
- 2) Hara M, Sasaki S, Sobue T, Yamamoto S, Tsugane S. Comparison of cause-specific mortality between respondents and nonrespondents in a population-based prospective study: ten-year follow-up of JPHC Study Cohort I. *Japan Public Health Center. J Clin Epidemiol.* 2002; 55:150-6.
- 3) Hara M, Sobue T, Sasaki S, Tsugane S. Smoking and risk of premature death among middle-aged Japanese: ten-year follow-up of the Japan Public Health Center-based prospective study on cancer and cardiovascular diseases (JPHC Study) cohort I. *Jpn J Cancer Res.* 2002;93:6-14.
- 4) Murata M, Miyake T, Inoue Y, Ohshima S, Kudo S, Yoshimura T, Akiba S, Tango T, Yoshimoto Y, Shimizu Y, Sobue T, Kusumi S, Iwasaki T, Yamagishi C, Matsudaira H. Life-style and Other Characteristics of Radiation Workers at Nuclear Facilities in Japan: Base-line Data of a Questionnaire Survey. *J Epidemiol.* 2002; 12,4:310-319.
- 5) Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, Tsuchiya R, Kakinuma R, Ohmatsu H, Nagai K, Nishiyama H, Matsui E, Eguchi K. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Helical Computed Tomography: Anti-Lung Cancer Association Project. *J Clin Oncol.* 2002;20,4:911-920.
- 6) Kaneko S, Sobue T. Mortality Trend of all Cancer Sites in Japan:1960-2000. *Jpn J Clin Oncol.* 2003;33,1:51-55.
- 7) Iwasaki T, Murata M, Ohshima S, Miyake T, Kudo S, Inoue Y, Narita M, Yoshimura T, Akiba S, Tango T, Yoshimoto Y, Shimizu Y, Sobue T, Kusumi

S, Yamagishi C, Matsudaira H. Second Analysis of Mortality of Nuclear Industry Workers in Japan,1986-1997. Radiation Research, 159:228-238,2003.

8) 祖父江友孝. 21世紀の肺癌の動向. Annual Review 呼吸器 2002. 2002:118-125.

9) 祖父江友孝. たばこががん. BIO Clinica. 2002;17,3:18-23.

10) 祖父江友孝. 肺癌の疫学 肺癌の疫学動向の国際比較. 日本臨床. 2002;60,Suppl.5:35-38.

11) 祖父江友孝. 禁煙は肺がん予防に役立つか. 臨床と研究. 2002;79,5:11-14.

12) 祖父江友孝. 疫学からみた肺癌—死亡率の増加と喫煙対策—. 日本医師会雑誌. 2002;128,3:379-381.

13) 祖父江友孝. 肺がんの動向. 外科治療. 2002;87,5:439-444.

14) 祖父江友孝. 肺がんの疫学. 呼吸器科. 2002;2,3:226-232.

2. 学会発表

1) 祖父江友孝. 肺がん増加の疫学的特徴と臨床的インパクト. 第42回日本呼吸器学会. 2002年4月. 仙台.

2) 祖父江友孝. わが国のがん検診の現状と問題点. 第11回地域がん登録全国協議会総会. 2002年9月. 米子.

3) 祖父江友孝. 組織型別にみた肺がん罹患リスクと喫煙との関連:厚生労働省多目的コホート研究の成績. 第61回日本癌学会総会. 2002年10月. 東京.

4) 祖父江友孝. Cons:肺癌のX線写真による検診は有効である. 第17回日本肺癌学会肺癌ワークショップ. 2002年7月. 名古屋.

5) Sobue T. Natural history of non-CT screen-diagnosed lesions. 7th International Conference on Screening for lung cancer. Oct 2002. New York.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案特許 なし
3. その他 なし

萎縮性胃炎の長期観察による変化の追跡と胃がんの関係の解析

分担研究者 富永祐民 愛知県がんセンター総長

研究要旨 胃がんの高危険病変とみられている萎縮性胃炎と胃がんの危険因子を解明すると共に、両者の関係を経時的に調べて自然歴を明らかにするために、5,374人の胃内視鏡検査受診者を長期間追跡し（平均追跡期間12.1年）、新発生胃がん患者130例を把握した。まず、胃がんを組織型別（分化型と未分化型）に分けて、ベースライン検査時の萎縮性胃炎の有無、程度、生活習慣因子などの関係を解析した。その結果、萎縮性胃炎「あり」の「なし」に対する胃がんの発生リスクは総計で1.93、分化型で2.25、未分化型4.66であり、むしろ未分化型の方が萎縮性胃炎との関連が強い傾向が見られた。次に胃癌以外のエンドポイントと萎縮性胃炎との関連性について検討したところ、萎縮性胃炎「なし」に対する「あり」の場合のエンドポイントに至るリスクは、胃がん罹患では1.93であったのに対して、大腸がん罹患では0.86、胃がん以外の全がん罹患では0.95、胃がん死亡を除く全死亡では0.77で、萎縮性胃炎と胃がんとの関連性の特異性が裏付けられた。

A. 研究目的

わが国で最も多い胃がんの予防を目指して、胃がんの高危険病変とみられている萎縮性胃炎と胃がんの危険因子を解明すると共に、両者の関係を経時的に調べて自然歴を明らかにするために、多数の胃内視鏡受診者を長期間追跡してベースライン調査時の各種所見、因子と胃がんリスクの関係を調べる。

B. 研究方法

1985年4月から1989年3月の間に愛知県がんセンター病院の消化器内科を受診し、胃内視鏡検査を受け、アンケート調査に答えた者5,859人のうち、胃がん患者および胃切除を受けた者を除く5,374人を長期間追跡し、萎縮性胃炎と胃がんとの関連性を統計学的に解析した。追跡の方法は病歴、郵送調査、地域がん登録との記

録照合によった。平成14年8月末日現在で平均追跡期間は12.1年となり、新発生胃がん130例を把握した。このうち30%の症例は地域がん登録データとの記録照合によってのみ把握することができた。また、胃がんの組織型が判明していたのは96例（全症例の73.8%）で、内訳は分化型68例（70.8%）、非分化型28例（29.2%）であった。また同追跡期間における大腸がん罹患患者は76例、胃がん以外のがん罹患患者は371例、胃がんを除く全死亡者は465例であった。

まず、胃がん全体及び組織型別にみた萎縮性胃炎および喫煙、飲酒、食習慣等の生活習慣要因のがん発生リスクを算出した。次に、萎縮性胃炎と胃がんとの関連の特異性を検討するため、胃がん以外のエンドポイント（大腸がん罹患、胃がん以外全がん罹患、胃がんを除く全死亡）に至るリスクを算出した。解析にはCox

比例ハザードモデルを用いた。

C. 研究結果

5,374人の追跡対象者を平均12.1年追跡した結果、新発生胃がんが130例(対前年比3例増加)を把握した。分化型胃がんと非分化型胃がんに分けて解析した萎縮性胃炎と生活習慣各要因の対照カテゴリーと比較した比較カテゴリー

における胃がん発生リスクは下記の通りである。なお、要因については性、年齢、胃がん家族歴を調整したリスク値が統計学的に有意であったものについての多変量解析結果を示している(*印を付したものは統計的に有意 $p<0.05$)。

要因	カテゴリー		胃がんリスク		
	対照	比較	全体	分化型	非分化型
萎縮性胃炎	なし	あり	1.93	2.25	4.66
		軽度	1.59	1.95	3.08
		中度	2.39*	2.89*	5.89
		高度	2.07	1.77	8.08
胃がん家族歴	なし	あり	1.90*	1.98*	2.16
飲酒	非飲酒	飲む	1.61*	1.92*	3.06*
牛乳	飲まない	毎日	1.53	1.38	3.39
乳酸飲料	飲まない	毎日	1.49	1.00	3.81*
香辛味	嫌い	好き	1.37	2.13*	1.33
生野菜	まれ	毎日	0.62	0.47*	0.49
果物	まれ	毎日	0.55*	0.40*	1.74
たらこ	まれ	毎日	1.53	2.71	-
動物肉	まれ	毎日	0.70	0.37*	-
塩辛いもの	控えていない	控えている	0.62*	0.59	0.83
社交的	無	有	1.45*	1.39	2.17

以上のように、萎縮性胃炎および生活習慣要因と分化型胃がんの関連が非分化型胃がんより強い傾向はみられず、むしろ萎縮性胃炎は分化型胃がんより非分化型胃がんとの関連の強い傾向がうかがわれた。

次に、萎縮性胃炎によって胃がん以外のエンドポイントに至るリスクを、大腸がん罹患、胃がん以外の全がん罹患、胃がん死亡を除く全死亡について求めた。性、年齢、胃がん家族歴を調整した解析結果は下記の通りであった。

因子	カテゴリー		胃がん	大腸がん	がん罹患	全死亡
	対照	比較	罹患	罹患	(胃がん除)	(胃がん除)
萎縮性胃炎	なし	あり	1.93	0.86	0.95	0.77
		軽度	1.59	0.89	0.95	0.77
		中度	2.39*	0.41	0.94	0.77
		高度	2.07	0.79	0.95	0.70

上記結果から、萎縮性胃炎との関連は胃がん以外では全く観察されず、胃がんに特異的なものであった。

D. 考察

本研究はわが国で最も多い胃がんについて、胃がんの高危険病変とみられている萎縮性胃炎と胃がんの危険因子を解明すると共に、両者の関係を経時的に調べるために、多数の胃内視鏡検査の受診者を長期間追跡したものである。諸家の報告から萎縮性胃炎や生活習慣などの環境因子は非分化型胃がんより分化型胃がんより密接に関係していると考えられていたが、本研究の解析結果からみると、逆に非分化型胃がんの方が分化型胃がんより萎縮性胃炎および生活習慣因子との関係が強い傾向がうかがわれた。しかし本研究では非分化型胃がんの症例数が少ない(28例)ので、今後さらに症例数を増加して解析する必要がある。また、最近になって、ヘリコバクター・ピロリ感染や萎縮性胃炎が、大腸がん等他のがんのリスクに影響していることが示唆されているが、本研究では、大腸がん罹患、胃がんを除く全がん罹患・死亡を例にとって比較検討してみても、明らかなリスクの上昇は観察されず、萎縮性胃炎と胃がんとの関連の特異性を示唆するものであった。これについては、他類似研究の結果もふまえながら、その機序について考察していく必要

がある。

E. 結論

約5,400人の胃内視鏡検査受診者を長期間追跡し(平均追跡期間12.1年)、新発生胃がん患者130例を把握した。新発生胃がんを組織型別(分化型と非分化型)に分けて、ベースライン検査時の萎縮性胃炎の有無、程度、生活習慣因子などの関係を解析したが、萎縮性胃炎および生活習慣因子と分化型胃がんの関係が非分化型胃がんより強い傾向はみられず、むしろ萎縮性胃炎は分化型胃がんより非分化型胃がんとの関係が強い傾向がうかがわれた。また萎縮性胃炎と関連は胃がんに特異的であり、大腸がん等胃がん以外との関連はほとんどないことが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表(本研究課題に関連した論文のみ)

- Inoue, M., Ito, Lucy S., Tajima, K., Yamamura, Y., Kodera, Y., Takezaki, T., Hamajima, N., Hirose, K., Kuroishi, T. and Tominaga, S.: Height, weight, menstrual and reproductive factors and risk of gastric cancer among Japanese

- postmenopausal women: Analysis by subsite and histologic subtype. *Int. J. Cancer* 97:833-838 (2002).
2. Hamajima, N., Matsuo, K., Watanabe, Y., Suzuki, T., Nakamura, T., Matsuura, A., Yamao, K., Ohashi, K. and Tominaga, S.: A pilot study to evaluate stomach cancer risk reduction by *Helicobacter pylori* eradication. :Letters to the editor. *Am. J. Gastroenterol.* 97:764-765 (2002).
 3. Uno M, Hamajima N, Ito L, Oba S, Marie SKN, Shinjo SK, Onda H, Saito T, Takezaki T, Tajima K, Tominaga S. Helicobacter pylori seropositivity and IL-1B C-31T polymorphism among Japanese Brazilians. *Int J Mol Med*, 10:321-326 (2002).
 4. Ito LS, Inoue M, Tajima K, Yamamura Y, Kodera Y, Takezaki T, Hamajima N, Hirose K, Kuroishi T, Tominaga S. Dietary factors and the risk of gastric cancer among Japanese women: a comparison between the differentiated and non-differentiated subtypes. *Ann Epidemiol* 13:24-31 (2003).
 5. Hamajima N, Ito H, Matsuo K, Tajima K, Tominaga S. *Helicobacter pylori* seropositivity, the interleukin 1B polymorphism, and smoking among first-visit outpatients. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* (in press).
 6. Hamajima N, Katsuda N, Matsuo K, Saito T, Hirose K, Inoue M, Takezaki T, Tajima K, Tominaga S. High anti-*Helicobacter pylori* antibody seropositivity associated with the combination of IL-8 -251TT and IL-10 -819TT genotypes. *Helicobacter* 2003 (In press).
 7. Inoue M, Tajima K, Takezaki T, Hamajima N, Hirose K, Ito H, Tominaga S. Epidemiology of pancreatic cancer in Japan: nested case-control study from the hospital-based epidemiologic research program at Aichi Cancer Center (HERPACC). *Int J Epidemiol*, 2003 (in press).
2. 学会発表
 - 井上真奈美、田島和雄、中村常哉、中村栄男、富永祐民：組織型別（分化型、非分化型）にみた胃がんと萎縮性胃炎及び生活習慣要因との関連。第61回日本癌学会総会（東京）2002
 - H. 知的所有権の取得状況
 1. 特許取得：なし
 2. 実用新案登録：なし
 3. その他：特になし

萎縮性胃炎、ヘリコバクター・ピロリ菌と胃がんに関する追跡研究

分担研究者 菊地 正悟 愛知医科大学医学部公衆衛生学 教授

研究要旨 追跡研究において得られた血清についてどのような分析を行うかの基礎的検討として、症例対照研究の凍結保存血清から、275 例の胃がん症例と 275 例の健診対照の血清を選び出し、Mn-SOD、EGF、EGF-R、sFas、IL-6、Midkine の測定を行った。胃がんリスクと、Mn-SOD、EGF、Midkine は正の EGF-R は負の関連を示したが、sFas と IL-6 は一定の関連を示さなかった。Mn-SOD は、*H. pylori* 感染による炎症で産生される活性酸素量を反映し、産生が多いと胃がんのリスクが高くなると考えられる。EGF は、その存在が胃がんの成長を促進すること、Midkine は、胃がん発生のリスクだけでなく進行度とも関連し、胃がん自体もしくは周囲の組織から産生されることが考えられる。

A. 研究目的

追跡研究において得られた血清についてどのような分析を行うかの基礎的検討として、凍結保存された症例対照研究の血清の分析を行っている。*H. pylori* 抗体測定キットである J-HM-CAP と Cu/Zn-SOD (Cu/Zn-superoxide dismutase) については既に報告した。今年度は、Mn-SOD (Mn-superoxide dismutase)、EGF (Epidermal growth factor)、EGF-R (同 receptor)、sFas (soluble Fas)、IL-6 (Interleukine-6)、Midkine の測定を行った。

Mn-SOD については、胃がんが発生した例では多量の活性酸素が産生され血清濃度も上昇するという仮説と、胃がん症例では Mn-SOD 産生が少ないので活性酸素除去のために代償的に Cu/Zn-SOD の産生が上昇するという仮説を考えた。EGF、EGF-R については、胃発がんの初期に胃がんの成長をプロモートするメカニズムから、胃がん症例で血清濃度が上昇していると考えた。sFas (soluble Fas)、IL-6 (Interleukine-6) は、それぞれアポトーシス、炎症に関連するマーカーであるため、胃がん症例と対照で血清濃度に差があると考えた。Midkine は種々のがん自体からもしくは、がん組織に対する周辺組織の反応によって産生されるマーカーである。

B. 研究方法

1993 ~ 96 年にかけて実施された症例および対照の保存血清から、性年齢を考慮して無作為抽出した胃がん症例の血清 275 人分と健診対照の血清 275 人分を分析に用いた。- 80 °C で凍結保存された血清を融解し、Mn-SOD は Mn-SOD ELISA SYSTEM (BIOTRAK)、EGF は Quantikine human EGF (R&D SYSTEMS)、EGF-R は EGF-R ELISA (Oncogene Research Products)、sFas は sFas [APO-1/CD95] ELISA kit、IL-6 は Quantikine human IL-6 (R&D SYSTEMS)、Midkine は MK 測定キット(大蔵製薬)をそれぞれ用いて測定を行った。血清の測定は、いずれのマーカーについても、胃がん症例の血清であるか否かを測定者にブラインドとなるようにして行った。

計算には、パッケージ・プログラム HALWIN (現代数学社、京都) と SAS を用いた。対照の 4 分位 (IL-6 は 3 分位) で、各マーカーの値を 4 つのカテゴリーに分け、最小のカテゴリーのリスクを基準とした時の、他のカテゴリーのリスクを、条件付き多重ロジスティック回帰で計算した。補正した項目は性・年齢、喫煙量・飲酒量、*H. pylori* 抗体の有無である。性・年齢はペア作成により、喫煙量・飲酒量は Kikuchi S et al. *Jpn J Cancer Res.* 2002; 93:953-9. の各 4 区分にそ

れぞれ不明を加えた 5 区分のダミー変数を説明変数に加えることで補正した。

(倫理面への配慮)

全対象者から、血清収集時に紙面による同意を得た。測定結果の整理や分析は、すべて番号で行い、万が一データが盗難されるなどしても、個人の同定が不可能なたちで行った。本研究については、愛知医科大学医学部の倫理委員会の承認を得て実施している。

C. 研究結果

胃がんのリスクとの間で、sFas と IL-6 は有意な結果は得られなかった。

Mn-Superoxide dysmutase は、

(ng/ml)	OR (95%CI)
[0- 132)	1.0 p=0.04
[132-153)	0.97 (0.50, 1.90)
[153-200)	2.05 (1.08, 3.88)
[200+	1.74 (0.89, 3.41)
	p for trend = 0.02

と胃がんリスクと正の関連が認められた。

Epidermal growth factor は、

(pg/ml)	OR (95%CI)
[0- 62)	1.0 p<0.01
[62-148)	1.70 (0.74, 3.91)
[148-290)	1.71 (0.78, 3.74)
[290+	7.02 (3.37, 14.61)
	p for trend < 0.01

と胃がんリスクと正の関連が認められた。

Epidermal growth factor receptor は、

(fmol/ml)	OR (95%CI)
[0-121)	1.0 p<0.01
[121-153)	0.48 (0.26, 0.88)
[153-187)	0.45 (0.24, 0.85)
[187+	0.37 (0.20, 0.70)
	p for trend < 0.01

と胃がんリスクと負の関連が認められた。

Midkine は

(pg/ml)	OR (95%CI)
[0.000-0.082)	1.0 p=0.03

[0.082-0.170) 1.90 (1.00, 3.61)

[0.170-0.270) 2.36 (1.26, 4.41)

[0.270+ 2.50 (1.26, 4.96)

p for trend < 0.01

と胃がんリスクと正の関連が認められた。

D. 考察

Mn-SOD については、血清濃度の上昇と低下という相反する 2 つの仮説を考えたが、胃がん症例で血清濃度は上昇していた。しかし、胃がんリスクとの関連の程度は Cu/Zn-SOD に比べ強くなかった。こうした結果から、同じ *H. pylori* 感染に伴う炎症があっても、胃がんが発生した例では特に多量の活性酸素が産生され、これに対して Mn-SOD、Cu/Zn-SOD とともに産生が上昇するが、血清濃度の変化は後者の方が大きいことが考えられる。活性酸素の産生量は、病原体側の、あるいは反応する宿主側の要因に影響され、胃がんのリスクと関連することが考えられる。

EGF は正の、EGF-R は負の関連を胃がんリスクとの間に認めた。EGF に関しては、その血清濃度が高い状況下では、イニシエーターの作用でできた胃がんの「芽」が臨床的な胃がんまでに成長する確率が高くなる仮説と、胃がんの発生によって胃がん自体からもしくは胃がん反応した周囲の組織から EGF が産生される仮説が考えられる。これまでの分析では、胃がんの進行度と血清 EGF 濃度の間には特に関連を認めていないので、前者の仮説が有力と考えられるが、今後の検討されるべき課題である。EGF-R については、胃がん組織で発現が多く認められること、また血清濃度も胃がん症例で上昇するという報告がある。しかし、観察された結果は全く逆のものであった。結果には示さなかったが、EGF と EGF-R の間に相関は認められず、血清中で EGF が高いと EGF-R が低下するということは考えにくい。胃がんの進行度や年齢などとの関連を含め、観察された EGF-R と胃がんリスクの関連も今後の検討課題である。

Midkine は胃癌リスクと正の相関を示した。また、結果には示さなかったが、早期がん比べ進行がんでやや大きなオッズ比を示した。Midkine はがん自体や、がん組織に対して反応した周辺組織から産生されるものであり、進行度に依存することが知られている。観察された結果は、こうしたこれまでの知見と矛盾しないものであった。

sFas と IL-6 は有意な結果は得られず、血清レベルでは胃癌のリスクと関連しないという結果であった。しかし、他のマーカーによる補正で、胃癌のリスクとの関連を示す可能性もあり、観察された結果については更に詳細な分析を行う必要がある。

E. 結論

胃癌リスクと、Mn-SOD、EGF、Midkine は正の、EGF-R は負の関連を示した。Mn-SOD は、*H. pylori* 感染による炎症で産生される活性酸素量を反映し、産生が多いと胃癌のリスクが高くなると考えられる。EGF は、その存在が胃癌の成長を促進すること、Midkine は、胃癌の進行度と関連し、胃癌自体もしくは周囲の組織から産生されると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Kikuchi S. Epidemiology of *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastric Cancer* 2002; 5:6-15.
- ② Kikuchi S, Kurosawa M, Sakiyama T, Tenjin H. Long-term effect of smoking on serum pepsinogen values. *J Epidemiol.* 2002;12:351-6.
- ③ Lin Y, Kikuchi S, Obata Y, Yagyu K, Tokyo Research Group on Prevention of Gastric Cancer. Serum copper/zinc superoxide dismutase (Cu/Zn SOD) and gastric cancer risk: a case-control study. *Jan J Cancer Res.* 2002; 93: 1071-5.

④ Kikuchi S, Nakajima T, Kobayashi O, Yamazaki T, Kikuichi M, Mori K, Oura S, Watanabe H, Nagawa H, Otani R, Okamoto N, Kurosawa M, Anzai H, Konishi T, Futagawa S, Mizobuchi N, Kobori O, Kaise R, Inaba Y, Wada O. U-shaped effect of drinking and linear effect of smoking on risk for stomach cancer in Japan. *Jpn J Cancer Res.* 2002; 93:953-9.

⑤ Yamaoka Y, Kikuchi S, El-Zimaity HMT, Gutierrez O, Osato MS, Graham DY. Importance of *Helicobacter pylori* oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. *Gastroenterology.* 2002; 123:414-24.

⑥ Hwang IR, Kodama T, Kikuchi S, Sakai K, Peterson LE, Graham DY, Yamaoka Y. Effect of interleukin-1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin-1 beta production in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology.* 2002; 123:1793-803.

2. 学会発表

① Kikuchi S, Obata Y, Yagyu K, Lin Y. A serological kit with domestic antigen yielded a large odds ratio for relationship between *H. pylori* infection and stomach cancer in Japan. *Gut* 51; suppl 11 A56.

② Y Obata, Kikuchi S, Miwa H, Yagyu K, Lin Y, A Ogihara. Comparison of diagnostic accuracy of serologic kits for *H.pylori* infection with the same assay system but different antigens. *Gut* 51; suppl 11 A108.

③ Yagyu K, Kikuchi S, Lin Y, Obata Y, Association between serum pepsinogen A/C ratio with CanA status in stomach cancer patients and inpatient and screening control subjects among those infected with *Helicobacter pylori* aged under 40 years in Japan. *Gut* 51; suppl 11 A55.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当するものなし

Helicobacter pylori と胃がんに関する病理・疫学的研究に関する研究

分担研究者 立松 正衛 愛知県がんセンター研究所・副所長兼腫瘍病理学部部长

研究要旨

Helicobacter pylori (Hp)が胃がん発生における重要な促進因子であり、特に若年発症胃がんとの関連が指摘されているが、この疫学研究結果を実験的に証明するために、スナネズミに Hp の早期、中期、後期感染群を作成して、*N-methyl-N-nitrosourea* を投与し、感染時期の相違が発がん感受性や胃粘膜の炎症反応におよぼす影響を比較検討した。その結果、Hp 早期感染群は後期感染群に比べて、より腺胃発がん促進作用が強く、若年感染の危険性が高いことが明らかとなった。また、早期感染により、強い炎症反応が惹起され、発がん率が上昇することが示された。

A. 研究目的

Helicobacter pylori (Hp)感染が胃がんの進展を促進するという疫学的データが相次いで報告された。我々は、これまでにスナネズミに化学発がん剤を投与した腺胃発がんモデルにおいて Hp 感染がその発がん率を著明に亢進し、その後の除菌は発がん促進作用を抑制することを証明してきた。さらに、胃がん発生の危険因子である高濃度食塩含有食と Hp 感染の関係を検討し、高濃度食塩と Hp 感染の両因子の相乗的な腺胃発がん促進作用を明らかにした。以上のような環境要因の他に、ホスト側の要因として Hp 感染時期、即ち、若年発症の胃がんとの関連が指摘され、逆に高齢者では関与が小さいという疫学的データが報告されている。しかし、その基礎的実験的データは十分とは言えない状況である。今回、Hp 感染時期の相違による腺胃発がん感受性を明らかにするためにスナネズミモデルを用いて検討した。

B. 研究方法

4 週齢 Specific pathogen-free 雄性スナネズミに 30 Gy- γ 線照射済み CRF-1 および滅菌蒸留水を自由摂取にて投与し、12hr light / 12h dark サイクル下にて飼育した。Hp 標準株(ATCC 43504) は 37°C 微好気・高湿潤条件下にて培養し、位相差顕微鏡にて菌形及び活動性を check した後、Hp 感染群には約 1.0×10^8 cfu/ml を含む Hp 菌液を実験 0・14・28 週に強制胃内投与し、それぞれ早期・中期・後期感染群を作成した。また、Hp 非感染群には液体培地のみを投与し対照群とした。感染 2 週後から 10 ppm *N-methyl-N-nitrosourea* (MNU)を 20 週間連続投与し、感染期間を一定にして、感染 52 週後にエーテル深麻酔後に屠殺した。

動物は 12 群に分け、A: 早期(Hp+MNU)群、B: 中期(Hp+MNU)群、C: 後期(Hp+MNU)群、D: 早期 MNU 群、E: 中期 MNU 群、F: 後期 MNU 群、G 早期 Hp 群、H: 中期 Hp 群、I: 後期 Hp 群、J: 早期 Control 群、K: 中期 Control 群、L: 後期 Control 群を作成した。下大静脈より血液を採取し、抗 Hp 血清 IgG 抗体価と血清ガスト

リン値を測定した。腺胃標本は 4% パラホルムアルデヒド又は 1%酢酸加 95%エタノールにて固定しパラフィン包埋した。胃粘膜および血清サンプルを検索対象として用いて、Hp 感染時期の違いが、胃粘膜の反応や発がん率に及ぼす影響を検討した。

C. 研究結果

A-L 群の動物における胃がん発生率はそれぞれ 60% (12/20 匹), 18% (2/11), 10% (2/20), 15%(4/27), 0%(0/11), 0%(0/21), 0%(0/5), 0%(0/5), 0%(0/5), 0%(0/5), 0%(0/5), 0%(0/4)であった。早期(Hp+MNU)群は後期(Hp+MNU)群より有意($P<0.01$, Fisher's exact test)に発がん率が高かった。また、早期 MNU 単独投与群の発がん率は 15% (4/27)で、Hp 感染は有意($P<0.01$)に発がん率を増加することが判明した。

抗 Hp 抗体価はそれぞれ 454.66,315.80, 231.26, 2.96, 2.34, 2.78, 168.2, 122.48, 43.36,2.3, 1.41, 1.95(A.I.) であった。血清ガストリン値はそれぞれ 1186.17, 780.62, 497.58, 211.67, 221.24, 223.10, 507.43, 481.03, 344.03,220.58,212.64, 185.36 (pg/ml)であった。早期感染群の抗 Hp 抗体価と血清ガストリン値は後期群より有意($P<0.05$)に高かった。

D. 考察

最近の研究から、Hp 非感染者の胃粘膜、すなわち炎症のない正常粘膜に臨床的な胃がんの発生はまれであると考えられている。Hp 感染に基づく慢性胃炎が胃がんの発生母地となっていることが明らかになってきているが、感染しているものがすべて胃がんを発症するとは言えない。Hp の感染時期は胃粘膜傷害の程度を決定する重要な要因である。このために、Hp 感染陽性者における感染の時期などから、

胃がん発生のハイリスク因子を早急に特定することが望まれている。

スナネズミ腺胃発がんモデルにおいて、Hp 早期感染は後期感染より強い炎症を引き起こしており、早期感染の胃粘膜における著しい好中球浸潤が粘膜傷害の重要な機序と考えられている。Hp 感染が早期に起こると、胃炎の形態は胃全体におよぶ *pangastritis* であることが多く、胃炎の持続により壁細胞が障害され低酸症を呈する。血清ガストリン値の上昇する機序として、Hp 感染による胃酸分泌抑制作用のほかに、*interleukin1- β* (IL-1 β)も関与していると推察される。

一方、Hp 感染による胃粘膜障害機序は、細菌側の因子のみならず、感染宿主側の因子も重要である。後者が、早期感染群における強力な腺胃発がん促進作用に結びつくと考えられる。Hp 感染小児の幽門前庭部における結節性変化 (*antral nodularity*)が、組織的にはリンパ濾泡として認められ、重症の胃炎の指標となることが報告されており、今回の早期感染群におけるリンパ球浸潤の結果と一致している。血清抗 Hp 抗体価が高値を呈する早期感染群における高い胃発がん率は、胃粘膜内 T 細胞の活性化、サイトカインの産生および免疫学的交差による自己免疫機序、Th1、Th2 の偏位などにもよると推定されている。

従って、感染時期の相違を検討した本実験は、小児、青年、成年におけるそれぞれの Hp 感染状況や疾患との関連を理解し、さらに予防を含めた Hp 感染に対する戦略を立てるために、意義深いものである。

E. 結論

今回の実験により、スナネズミ腺胃発がんモデルにおいて、Hp 早期感染により強い腺胃発

がん促進作用が確認され、早期感染の予防と治療の重要性が示唆された。Hp 早期感染は後期感染より強い炎症を引き起こし、それがより強力な腺胃発がん促進作用に結びつくと考えられた。ヒトの若年期における Hp 感染とそれによって引き起こされる炎症の程度と、若年発症胃がんに影響を及ぼすことを示唆するデータと考えられた。

F.健康危険情報

本研究の結果は、ヒトの若年期からの長期の Hp 感染とそれによって引き起こされる強い炎症が、胃がん発症、特に若年発症胃がんに影響を及ぼすことを示唆するデータと考えられた。今後、慢性胃炎や胃がんの発生進展において、Hp 感染時期、除菌時期と宿主因子の相互作用に関して、さらに検討が加えられれば、ヒトにおける発がん予防、診断ならびに治療法の開発にも大きく貢献すると考えられる。

G.研究発表

1.論文発表

- 1) Cao, X., Tsukamoto, T., Nozaki, K., Tanaka, H., Shimizu, N., Kaminishi, M., Kumagai, T., and Tatematsu, M. Earlier Helicobacter pylori infection increases the risk for the N-methyl-N-nitrosourea induced stomach carcinogenesis in mongolian gerbils. Jpn J Cancer Res, 93: 1293-1298, 2002.
- 2) Nozaki, K., Shimizu, N., Tsukamoto, T., Inada, K., Cao, X., Ikehara, Y., Kaminishi, M., Sugiyama, A., and Tatematsu, M. Reversibility of Heterotopic Proliferative Glands in Glandular Stomach of Helicobacter pylori-infected Mongolian Gerbils on Eradication. Jpn J Cancer Res, 93: 374-381, 2002.
- 3) Nozaki, K., Shimizu, N., Inada, K., Tsukamoto, T., Inoue, M., Kumagai, T., Sugiyama, A., Mizoshita, T., Kaminishi, M., and Tatematsu, M. Synergistic Promoting Effects of Helicobacter pylori Infection and High-salt Diet on Gastric Carcinogenesis in Mongolian Gerbils. Jpn J Cancer Res, 93: 1083-1089, 2002.
- 4) Shirai, N., Tsukamoto, T., Yamamoto, M., Iidaka, T., Sakai, H., Yanai, T., Masegi, T., Donehower, L. A., and Tatematsu, M. Elevated susceptibility of the p53 knockout mouse esophagus to methyl-N-amyl nitrosamine carcinogenesis. Carcinogenesis, 23: 1541-1547, 2002.
- 5) Tatematsu, M., Tsukamoto, T., and Yamamoto, M. Preneoplastic Changes of Stomach Cancer -Mice, Rats and Mongolian Gerbils-. J Toxicol Pathol, 15: 133-136, 2002.
- 6) Yamachika, T., Werther, J. L., Bodian, C., Babyatsky, M., Tatematsu, M., Yamamura, Y., Chen, A., and Itzkowitz, S. Intestinal trefoil factor: a marker of poor prognosis in gastric carcinoma. Clin Cancer Res, 8: 1092-1099, 2002.
- 7) Yamamoto, M., Furihata, C., Ogiu, T., Tsukamoto, T., Inada, K., Hirano, K., and Tatematsu, M. Independent variation in susceptibilities of six different mouse strains to induction of pepsinogen-altered pyloric glands and gastric tumor intestinalization by N-methyl-N-nitrosourea. Cancer Lett, 179: 121-132., 2002.
- 8) Yuasa, H., Inada, K., Watanabe, H., and Tatematsu, M. A phenotypic shift from

- gastric-intestinal to solely intestinal cell types in intestinal metaplasia in rat stomach following treatment with X-rays. *J Toxicol Pathol*, 15: 85-93, 2002.
- 9) Tatematsu, M., Tsukamoto, T., and Inada, K. Stem cells and gastric cancer - Role of gastric and intestinal mixed intestinal metaplasia. *Cancer Sci*, 94: 135-141.,2003.
- 10) Tatematsu, M., Nozaki, K., and Tsukamoto, T. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinogenesis in animal models. *Gastric Cancer*, 2003 (in press).
- 1) 曹 雪源、塚本徹哉、野崎浩二、田中晴就職、徳増幸子、山本昌美、清水伸幸、上西紀夫、杉山 敦、立松正衛: スナネズミを用いた *Helicobacter pylori* 感染時期と発がん感受性の検討. 第 61 回日本がん学会総会, 2002.
- 2) 曹 雪源、塚本徹哉、野崎浩二、田中晴就職、清水伸幸、上西紀夫、熊谷俊子、立松正衛: *Helicobacter pylori* 感染時期の相違がスナネズミ腺胃発がんに及ぼす影響. 第 13 回日本消化器がん発生学会、2002.

2.学会発表

- H. 知的財産権の出願登録・状況
特になし