

分担研究報告書

Helicobacter pylori 除菌後の胃癌発生に対する activation-induced cytidine deaminase およびダイオキシンの関与

研究分担者 江崎 幹宏 九州大学大学院病態機能内科学 講師
研究協力者 前畠 裕司 九州大学大学院病態機能内科学 助教

研究要旨 胃癌の発生機序において遺伝子編集酵素群の一つである activation-induced cytidine deaminase (AID) 発現が関与することが示されている。胃癌発生の主要な病因としては *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) が挙げられるが、食生活も胃癌発生に関与することは疫学的調査により示されており、ダイオキシンなどの環境ホルモンの関与も示唆される。我々の検討では、*H. pylori* 除菌後も胃癌発生が必ずしも低下しなかったことから、酸化ストレスによる DNA 損傷との関連が示唆される AID の発現を内視鏡治療により切除した胃癌の切除材料を用いて評価を開始した。現在、AID 及び p53 の免疫組織化学染色を実施しており、今後は背景粘膜における組織学的変化との関連解析を実施していく予定である。

A . 研究目的

胃癌の発生機序において遺伝子編集酵素群の一つである activation-induced cytidine deaminase (AID) 発現が関与することが示されている。胃癌発生の主要な病因としては *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) が挙げられるが、食生活も胃癌発生に関与することは疫学的調査により示されており、ダイオキシンなどの環境ホルモンの関与も示唆される。我々は、早期胃癌に対して内視鏡治療を実施した症例において、*H. pylori* 除菌群と非除菌群の異時性胃癌出現の頻度を遡及的に検討した結果、*H. pylori* 除菌を行っても胃癌発生は必ずしも低下しないことを報告した。このことは、*H. pylori* 除菌後の胃癌発生リスクが除菌時点の慢性胃炎による組織学的変化の程度に規定される可能性だけでなく、酸化ストレスなど他の要因が異時性胃癌発生に影響する可能性も考えられる。そこで、酸化ストレスによる DNA 損傷との関連が示唆される AID の発現を内視鏡治療により切除した胃癌の切除材料を用いて評価す

ることとした。

B . 研究方法

早期胃癌に対して内視鏡治療が実施され、得られた切除材料を検討に用いた。切除材料の Hematoxylin & eosin 染色を行い、腫瘍部分に対しては組織学的悪性度を評価した。また、同時に切除された背景の胃粘膜については組織学的炎症性変化を評価した。

次に連続切片を用いて AID と p53 の免疫組織化学染色を行った。AID は細胞質の染色強度をもとに陰性、弱陽性、強陽性の 3 群に分類した。腫瘍組織における p53 染色性については、10%以上の陽性細胞を認めた場合に陽性として判定した。

これらの組織学的所見と免疫組織化学染色所見の関連を検討した。

C . 研究結果

平成 28 年 12 月末の時点で、早期胃癌に対して当科で内視鏡的治療を行った 124 病変 (*H. pylori* 陽性胃癌 106 病変、

H. pylori 除菌後胃癌 18 病変) に対して、Hematoxylin & eosin 染色、AID 染色、p53 染色を終了した。

組織学的炎症性変化は、*H. pylori* 感染を背景とした高分化型腺癌が大半を占めていることから、比較的高度の粘膜萎縮ならびに腸上皮化生を認める症例が多かった。AID 陽性細胞は腫瘍細胞のみならず背景の非腫瘍粘膜にも認められた。一方、p53 陽性細胞は腫瘍部分にのみ認められ、背景の非腫瘍粘膜では陽性細胞は認められなかった。

現在、個々の組織学的変化、AID、p53 の相関について関連解析を実施中である。腫瘍における p53 陽性率にも左右されるが、背景粘膜の萎縮性変化と AID のいずれがより p53 遺伝子変異と関連しているかを検討することで胃癌発生における酸化ストレスの関与を間接的に評価することになると考えている。

D . 考察

H. pylori は胃癌の主要な病因であり、その発生機序において遺伝子編集酵素群の一つである AID が関与することが報告されている。また、3 年間の前向き群間比較試験において、*H. pylori* 除菌群では非除菌群に比べて有意に異時性胃癌発生が抑制された¹⁾ことから、内視鏡治療後胃では *H. pylori* 除菌が積極的に勧められることとなった。一方、遡及的検討ではあるもののより長期間経過観察しえた我々の検討では、早期胃癌に対する内視鏡治療後に *H. pylori* 除菌を行ったとしてもその後の胃癌発生率は必ずしも低下しなかった²⁾。したがって、*H. pylori* 除菌後の胃癌発生リスクが除菌時点の慢性胃炎による組織学的変化の程度に規定されるのか、あるいは、酸化ストレスなど他の要因が除菌後の異時性胃癌発生に影響するののかについて検討を加える必要があると考え、本研究を開始した。

H. pylori 陽性患者の胃粘膜における AID 発現と組織学的炎症性変化の関連を検討した報告では、AID 発現は単核球浸潤と腸上皮化生に有意な相関を認めたことが示されている³⁾。さらに、*H. pylori* 除菌により AID 発現は低下するものの、*H. pylori* 未感染胃よりも高かったことが報告されている³⁾。

現時点で対象例における AID、p53 の免疫組織化学染色はほぼ終了しているが、組織学的炎症性変化との関連解析が終了しておらず、胃癌発生例における *H. pylori* 感染による組織学的炎症と AID の関連、さらには、AID と p53 遺伝子変異との関連については結論が得られていない。しかし、*H. pylori* 除菌後に異時性胃癌を発生した症例において、*H. pylori* 感染に伴う高度の組織学的炎症性変化を認めないにも関わらず高い AID 発現を認めた場合、*H. pylori* 除菌後の内視鏡生検で AID 染色を行うことにより、高リスク群を見出す指標となる可能性がある。また、近年報告例が増加している *H. pylori* 未感染胃に発症した胃癌についても症例を集積し、AID 染色性を比較することにより、胃癌発症における AID の意義がより明らかになるとと思われる。

(参考文献)

1. Fukase K, et al.: Lancet 372(9626):392-7, 2008
2. Maehata Y, et al.: Gastrointest Endosc 75(1):39-46, 2012
3. Nagata N, et al.: J Gastroenterol 49(3):427-35, 2014

E . 結論

H. pylori 除菌後の異時性胃癌発生における AID、p53、組織学的炎症所見との関連を検討中であるが、できるだけ早急に関連解析を終了させたい。

F . 健康危険情報

現時点ではない。

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1 . 特許取得

なし。

2 . 実用新案登録

なし。