

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。AID は酸化ストレスのマーカーとも考えられることから、早期胃癌における AID 発現と早期胃癌の臨床病理学的特徴との関連について検討した。その結果、AID 高発現群において粘膜下層浸潤癌が有意に多かったが、腫瘍径、分化度、脈管浸潤の頻度については AID 発現との関連は認めなかった。今後、AID 発現と組織学的炎症の程度や p53 などの癌抑制遺伝子との関連を検討する必要があるが、AID 発現は早期浸潤癌の指標となる可能性が推測された。

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、食生活なども胃癌発生に関与することが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

2004 年から 2015 年に当科で早期胃癌に対して内視鏡治療を行った *H. pylori* 陽性または除菌後の 84 例を対象とした。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 の発現は proportion score (腫瘍細胞における AID 陽性細胞の割合) に基づき 0-5 点、intensity score (AID 染色の強度) を 0-2 点で評価し、合計が 4 点以下のものを低発現群、5 点以上を高発現群に分類した。また、AID 発現で群分けした 2 群間において臨床病理学的背景を比較検討した。

C . 研究結果

対象は男性 59 例、女性 25 例、年齢 46-85 歳(平均 68 歳)で、*H. pylori* 陽性 71 例、除菌後 13 例であった。

免疫組織化学染色の結果、AID 低発現群は 61 例、高発現群は 23 例であった。2 群

間における臨床病理学的特徴を比較したところ、高発現群は低発現群に比べて有意に若年であった（年齢中央値；高発現群 66 歳 vs. 低発現群 68 歳、 $p=0.04$ ）。また、AID 高発現例と低発現例にせめる除菌後胃癌の割合に差を認めなかった（13% vs. 16%）。AID 発現と病理組織学的所見の関連について検討すると、AID 高発現群では低発現群に比べて、U 領域の病変が有意に多かった（30% vs. 10%、 $p=0.02$ ）。また、高発現群では低発現群に比べて粘膜下層浸潤癌が有意に多かった（31% vs. 9%、 $p=0.03$ ）が、腫瘍肉眼型、腫瘍径、組織型、脈管浸潤の有無は AID 発現の程度で差を認めなかった。

D . 考察

H. pylori 感染は胃癌発生の主要要因であり、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⁾。

今回、まずは腫瘍組織における AID 発現と腫瘍の臨床病理学的特徴を検討した。その結果、腫瘍発生部位と粘膜下層浸潤において AID 発現との関連が推測された。胃固有胃腺の相違により AID 発現が異なる可能性は否定できないが、これに関しては切除切片において腫瘍の背景粘膜における AID 発現と組織学的炎症の程度との関連を加える必要があると思われる。一方、病理組織学的所見との関連を検討したところ、AID 高発現群で粘膜下層浸潤例が有意に多かった。胃癌腫瘍径、分化度、あるいはリンパ管や静脈への脈管浸潤と AID 発現に関連を認めなかったことから、AID 発現が腫瘍早期浸潤の指標となる可能性が推測された。AID は p53 遺伝子変異をはじめとする癌抑制遺伝子変異を惹起する可能性が推測されていることから、p53 発現との関連を検討するとともに、Rb-1 や DCC などの他のがん抑制遺伝子あるいはミスマッチ修復遺伝子との関連がないかなどについても検討する必要があるかも知れない。

近年、本邦における *H. pylori* 感染率の低下に伴い、*H. pylori* 感染に関連しない胃癌の報告例が増加している。このような *H. pylori* 未感染胃に発症した胃癌における AID 発現の検討は、環境因子に基づく酸化ストレスが胃癌発生に与える影響を検討する上ではより好ましい可能性が推測されるため、*H. pylori* 未感染胃における AID 発現の検討も将来的には視野に入れていきたい。

（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

早期胃癌において AID 発現は粘膜下層

浸潤の程度と関連する可能性が推測された。今後、組織学的炎症の程度や p53 発現との関連についても検討を加えていきたい。

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。