

論文審査の結果の要旨

Impact of cyclooxygenase-2 1195 G-carrier genotype associated with intestinal metaplasia and endoscopic findings based on Kyoto classification

COX-2 1195 G-carrier の *H.pylori* 陽性胃炎患者における腸上皮化生および京都分類による内視鏡所見との相関

日本医科大学大学院医学研究科 消化器内科学分野
研究生 小高康裕

Digestion 第96巻 第3号 (2017) 96(3): 173-183. 掲載

H.pylori 感染胃炎の除菌により、胃癌患者および胃癌死亡者数の減少が期待されている。その一方で、除菌後の背景胃粘膜の形態・色調変化により除菌後胃癌の診断が困難となり、新たな問題となっている。また、Cyclooxygenase-2 (COX-2) および microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1)が消化管腫瘍に過剰発現しており、COX-2/mPGES-1 経路が炎症環境において癌の増殖を促進させることが示唆されている。そこで申請者は、*H.pylori* 陽性胃炎患者の COX-2 および mPGES-1 の genotype が、胃癌発生のハイリスク因子として知られる腸上皮化生、胃粘膜萎縮などの組織学的所見および内視鏡的所見と関連しているかどうかを明らかにするため本研究を行った。

血清抗体価もしくは尿素呼気試験で *H.pylori* 陽性と診断された 285 症例を対象とした。患者血清もしくは胃生検標本から DNA を抽出し、COX-2 1195 A->G、*IL-1β* 511 T->C、*TNF-α* 308 G->A、mPGES-1 C->A の一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)を測定した。また、すべての患者に対して上部消化管内視鏡検査を施行し、所見を retrospective に京都分類に基づいて atrophy、diffuse redness、enlarged fold、intestinal metaplasia、mucosal swelling、swelling of area、xanthoma、nodularity を含む 19 項目で評価した。組織学的な診断は updated Sydney system に基づき行った。

京都分類に基づく内視鏡所見と各 genotype の相関の検討では、COX-2 1195 G-carrier genotype と内視鏡的腸上皮化生(p=0.027)および黄色腫(p=0.038)との間に有意な相関関係を認めた。*IL-1β* 511 と内視鏡所見との間には有意な相関関係は認められなかった。一方で mPGES-1 AA genotype と swelling of area との間には有意な相関関係が認められた(p=0.038)。

また、組織学的スコアと各 genotype との相関では、胃前庭部の組織学的腸上皮化生と COX-2 1195 G-carrier genotype との間には有意な相関関係を認めた(p=0.009)。胃粘膜内炎症細胞浸潤と *IL-1β* 511 genotype との間にも有意な相関関係を認めた(activity; p=0.031,

inflammation; $p=0.006$)。 *mPGES-1* genotype と組織学的所見との間には有意な相関関係は得られなかった。

第二次審査においては、COX-2/mPGES-1/EP pathway による発癌機序と *COX-2* 1195 G-carrier genotype の関わり、*COX-2* 1195 G-carrier genotype と腸上皮化生の拡がりや黄色腫との関連、各 SNP の生理活性、胃癌の遺伝子異常について質問が行われたが適切な回答が得られた。

今回の検討により、*COX-2* 1195 G-carrier genotype と胃前庭部における腸上皮化生所見との相関を実証した。これは、*COX-2* 1995 G-carrier genotype では、萎縮性胃炎・腸上皮化生、腺腫を介して多段階的に進行する腸型胃癌と関連することが示唆され、胃癌のハイリスク群の絞り込みに *COX-2* 1995 G-carrier genotype が有用である可能性を示すものであり、今後の展開を期待できる成果を得た。以上より、本文は学位論文として価値あるものと認定した。