

論文内容要旨

背景・目的

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 感染における、上部消化管疾患の個体別多様性を決定する要因の1つとして、宿主側因子がある。近年、*H. pylori* 関連サイトカインの遺伝子多型が、この宿主側因子として注目されている。そこで、*H. pylori* 関連サイトカインである interleukin(IL)-4 及び IL-4 受容体 (IL-4R) の遺伝子多型と上部消化管疾患との関連性について検討した。

方法・結果

IL-4 遺伝子 (*IL-4*) 及び IL-4R 遺伝子 (*IL-4R*) のうち、*IL-4* プロモーター領域-590位 (*IL-4*-590 C/T)、*IL-4R* エクソン領域+1902位 (*IL-4R*+1902 A/G) および *IL-4R* 3' 側非翻訳領域+3044位 (*IL-4R*+3044 A/G) の3ヶ所の一塩基多型 (SNP) と *H. pylori* 陽性上部消化管疾患との関連について、直接シーケンス法を用いて SNP をタイピングし case-control 相関解析を行った。最初に胃癌 50 例、胃潰瘍 50 例、十二指腸潰瘍 50 例の各疾患群と control 50 例で検討した結果、*IL-4*-590 C/T 及び *IL-4R*+1902 A/G では有意な相関を認めなかった。一方、*IL-4R* 3044 A/G では、A アレルが十二指腸潰瘍と有意な正の相関を示し、A/G 及び A/A を合わせた A アレル保持者群において、オッズ比 (OR) が 2.96[95%信頼区間 (CI) 1.23~7.16] $p=0.015$ で有意に高値であった。このため *IL-4R*+3044 A/G に関して、各疾患群と control の検討症例数を増やし、胃癌 209 例、胃潰瘍 127 例、胃・十二指腸依存潰瘍 34 例、十二指腸潰瘍 129 例、control 106 例として検討した。その結果、A アレル保持者群において、やはり十二指腸潰瘍群で OR 2.42[95%CI 1.41~4.19] $p=0.0014$ が有意に高値であった。さらに *H. pylori* 陽性者 207 例を control とした場合でも、A アレル保持者群において、胃潰瘍群で OR 1.63[95%CI 1.05~2.51] $p=0.028$ 、十二指腸潰瘍群で OR 2.41[95%CI 1.52~3.84] $p=0.00020$ と有意に高値であったが、胃癌では差を認めなかった。一方、the updated Sydney System に基づく組織学的胃炎との検討においては、60 歳以下の前庭部における炎症スコア (inflammation と activity の和) が *IL-4R*+3044 A/A 群において G/G 群と比較し有意に高値を示した ($p=0.048$)。また血清学的胃粘膜萎縮の指標である血清ペプシノーゲン I/II 比は、年齢階層別の検討では、A アレル保持者群で G/G 群より高い傾向を認め、特に 35 歳以下の比較的若年層でその傾向が強くみられた。

結論

H. pylori 感染において *IL-4R*+3044 A/G の A アレル保持者は、比較的若年者で胃粘膜萎縮が軽度で、前庭部優位の胃炎となり、十二指腸潰瘍発症のリスクが高まる可能性が示唆された。

審査結果の要旨

【背景・目的】 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染における、上部消化管疾患の個体別多様性を決定する要因の1つとして、宿主側因子がある。近年、*H. pylori* 関連サイトカインの遺伝子多型が、この宿主側因子として注目されている。そこで、*H. pylori* 関連サイトカインである interleukin (IL)-4 及び IL-4 受容体 (IL-4R) の遺伝子多型と上部消化管疾患との関連性について検討した。

【方法・結果】 IL-4 遺伝子 (*IL-4*) 及び IL-4R 遺伝子 (*IL-4R*) のうち、*IL-4* プロモーター領域-590 位 (*IL-4*-590 C/T), *IL-4R* エクソン領域+1902 位 (*IL-4R*+1902 A/G) および *IL-4R* 3' 側非翻訳領域+3044 位 (*IL-4R*+3044 A/G) の3ヶ所の一塩基多型 (SNP) と *H. pylori* 陽性上部消化管疾患との関連について、直接シーケンス法を用いて SNP をタイピングし case-control 相関解析を行った。最初に胃癌 50 例、胃潰瘍 50 例、十二指腸潰瘍 50 例の各疾患群と control 50 例で検討した結果、*IL-4*-590 C/T 及び *IL-4R*+1902 A/G では有意な相関を認めなかった。一方、*IL-4R*+3044 A/G では、A アレルが十二指腸潰瘍と有意な正の相関を示し、A/G 及び A/A を合わせた A アレル保持者群において、オッズ比 (OR) が 2.96 [95% 信頼区間 (CI) 1.23~7.16] $p=0.015$ で有意に高値であった。このため *IL-4R*+3044 A/G に関して、各疾患群と control の検討症例数を増やし、胃癌 209 例、胃潰瘍 127 例、胃・十二指腸依存潰瘍 34 例、十二指腸潰瘍 129 例、control 106 例として検討した。その結果、A アレル保持者群において、やはり十二指腸潰瘍群で OR 2.42 [95% CI 1.41~4.19] $p=0.0014$ が有意に高値であった。さらに *H. pylori* 陽性者 207 例を control とした場合でも、A アレル保持者群において、胃潰瘍群で OR 1.63 [95% CI 1.05~2.51] $p=0.028$ 、十二指腸潰瘍群で OR 2.41 [95% CI 1.52~3.84] $p=0.00020$ と有意に高値であったが、胃癌では差を認めなかった。一方、the updated Sydney System に基づく組織学的胃炎との検討においては、60 歳以下の前庭部における炎症スコア (inflammation と activity の和) が *IL-4R*+3044 A/A 群において G/G 群と比較し有意に高値を示した ($p=0.048$)。また血清学的胃粘膜萎縮の指標である血清ペプシノーゲン I/II 比は、年齢階層別の検討では、A アレル保持者群で G/G 群より高い傾向を認め、特に 35 歳以下の比較的若年層でその傾向が強くみられた。

【結論】 *H. pylori* 感染において、*IL-4R*+3044 A/G の A アレル保持者は、比較的若年者で胃粘膜萎縮が軽度で、前庭部優位の胃炎となり、十二指腸潰瘍発症のリスクが高まる可能性が示唆された。このため、IL-4R 遺伝子多型が十二指腸潰瘍の病態に関与していることが本研究で考えられ、よって、本論文は博士 (医学) の学位論文として合格と認める。