




学位論文審査の結果の要旨

|  |       |  |     |
|--|-------|--|-----|
| 審査区分<br>① 課・論  | 第482号 | 氏名   | 松成修 |
| 審査委員会委員  | 主査氏名  | 西園晃   |     |
|  | 副査氏名  | 川本文彦  |     |
|  | 副査氏名  | 平松和史  |     |
| 論文題目：<br>Association between <i>Helicobacter pylori</i> virulence factors and gastroduodenal diseases in Okinawa, southwestern island of Japan   |       |  |     |
| 論文掲載誌名：<br>Journal of Clinical Microbiology (American Society for Microbiology)  |       |  |     |
| 論文要旨<br><p>ピロリ菌感染と胃癌の発症との関連性は高く、東アジア諸国なかでも我が国はその代表的な存在である。その中で沖縄県ではピロリ菌感染率が他府県とほぼ同等にもかかわらず、胃癌の発症率が国内最低である。日本で認められるピロリ菌のほとんどは <i>cagA</i> 遺伝子の類型では東アジア型であり、欧米型 <i>cagA</i> と比較し東アジア型 <i>cagA</i> タイプの方が病原性は高いとされる。胃癌の発生が沖縄県で低い理由に、欧米型 <i>cagA</i> 遺伝子のピロリ菌が多いのかは不明である。申請者らは、沖縄県におけるピロリ菌の病原性遺伝子の違いと、胃十二指腸疾患における関係性について検討し、さらに沖縄県で確認された欧米型 <i>cagA</i> 遺伝子ピロリ菌の遺伝子のルーツを検討した。</p> <p>琉球大学病院において、腹部症状を訴えて上部消化管内視鏡検査を実施された患者のうち、インフォームドコンセントを受け、研究に同意した患者を対象とした。胃前庭部より生検を行い、ピロリ菌を培養できた 337 症例を対象とし、全ての検体からピロリ菌の DNA を回収し、PCR 法と、シークエンス法にて病原性遺伝子の有無とタイピングを行った。また、シークエンス法にて得られた housekeeping 遺伝子の配列情報から MLST 法および STRUCTURE ソフトによる系統解析も行った。</p> <p>337 症例のうち、<i>cagA</i> 遺伝子を持つピロリ菌は 86.4% であった。うち欧米型 <i>cagA</i> 遺伝子は 16.3% を占め、年齢・性別調整後に検討を行ったところ、東アジア型 <i>cagA</i>、<i>vacA</i> s1m1 タイプのピロリ菌を保有することが、胃癌のリスク要因であった（オッズ比 6.68 95%信頼区間 1.73-25.8）。また、慢性胃炎の群と比較し胃潰瘍・胃癌の群では東アジア型 <i>cagA</i> をもつピロリ菌が多かった。欧米型 <i>cagA</i> 遺伝子を持つ沖縄のピロリ菌は、欧米で分離される欧米型 <i>cagA</i> のピロリ菌と、その系統が大きく異なっていた。沖縄県における欧米型ピロリ菌のうち、72.2% は系統樹解析において一団を形成し、東アジアに多く見られるピロリ菌と同じ系統に属した。<i>cagA</i> 遺伝子を持たないピロリ菌も系統樹解析にて一団を形成し、これらも東アジアに多く見られるピロリ菌と同じ系統に属した。STRUCTURE 解析では、同じ欧米型 <i>cagA</i> を持つピロリ菌であっても、その他の遺伝子の構成が典型的な欧米型のピロリ菌とは異なり、単純に欧米型のピロリ菌が欧米人から沖縄の人々に水平感染したものではないと考えられた。</p> <p>東アジア型 <i>cagA</i> 遺伝子の高病原性を考慮すると、食文化や宿主因子の違い以外にも、ピロリ菌のタイプが日本のその他の地域と分布が異なっていることと、特に <i>cagA</i> 遺伝子の有無や、そのタイプが慢性胃炎・胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃癌のグループによって異なっていたことから、沖縄県における胃癌の発生率の低さは、ピロリ菌の病原因子の違いに由来するものが大きいことが示唆された。また、確認された欧米型 <i>cagA</i> 遺伝子を持つピロリ菌は、欧米諸国で認められるピロリ菌とは起源を異とし、沖縄固有のものであると考えられた。さらに <i>cagA</i> 遺伝子を持たないピロリ菌の由来についてもその起源に関する問題を提起するような結果であった。</p> <p>本研究は、同じ東アジア型のピロリ菌の侵淫国の中でも、菌株の差により現れてくる臨床病型に差があること、さらに沖縄県に多い欧米型ピロリ菌は沖縄固有の起源をもつ可能性を示した。このことは日本民族の由来や移動と、病原微生物が深く関わってきたことを示唆する重要な研究と考える。このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p> |       |  |     |

## 学 位 論 文 要 旨

氏名 松 成 修

## 論 文 題 目

Association between *Helicobacter pylori* virulence factors and gastroduodenal disease

in Okinawa, southwestern island of Japan

(沖縄における、胃十二指腸疾患とピロリ菌の病原性因子との関連性)

## 要 旨

緒言：ピロリ菌の感染は、胃癌の発症と関連している。沖縄県では、ピロリ菌の感染率は他の都道府県とほぼ同じであるが、胃癌の発症率は日本の中で最も低いことが知られている。ピロリ菌における *cagA* 遺伝子には欧米型と東アジア型が存在し、日本で認められるピロリ菌はほとんどが東アジア型である。過去の報告において、欧米型 *cagA* と比較し、東アジア型 *cagA* のタイプの方が病原性が高いとされる。これまでに、沖縄県には欧米型 *cagA* 遺伝子を持つピロリ菌が多いため、胃癌が少ないのではないかと述べた報告がある。しかしながら、未だ、なぜ沖縄県に欧米型 *cagA* 遺伝子を持つピロリ菌が多く存在するのか、詳しく調べられてはいない。今回我々は、沖縄県におけるピロリ菌の病原性遺伝子の違いと、胃十二指腸疾患における関係性について検討を行った。また、沖縄県に存在する欧米型 *cagA* 遺伝子を持つピロリ菌の遺伝子の配列から欧米型 *cagA* を持つピロリ菌のルーツを検討した。

研究対象および方法：琉球大学病院において、腹部症状を訴えて上部消化管内視鏡検査を実施された患者のうち、インフォームドコンセントを受けられて胃生検組織の回収に同意された患者を対象とし

た。胃前庭部・胃体部より生検を行い、ピロリ菌を培養できた 337 症例が対象となった。337 症例のピロリ菌の DNA を回収し、polymerase chain reaction (PCR) と、シーケンス法にて病原性遺伝子の有無とタイピングを行った。また、シーケンス法にて得られた housekeeping 遺伝子の配列情報から MLST 法および STRUCTURE ソフトによる系統解析も行った。

結果：337 症例において、*cagA* 遺伝子を持つピロリ菌は 86.4%であった。そのうち、欧米型 *cagA* 遺伝子を持つものは 16.3%であった。年齢と性別を調整し検討を行ったところ、東アジア型 *cagA* を持ち、*vacA* s1m1 タイプのピロリ菌を保有することが、胃癌のリスク要因であることが分かった（オッズ比 6.68 95%信頼区間 1.73-25.8）。また、慢性胃炎の群と比較し、胃潰瘍・胃癌の群では東アジア型 *cagA* をもつピロリ菌が多かった。欧米型 *cagA* 遺伝子を持つピロリ菌の遺伝子系統解析において、欧米で分離される欧米型 *cagA* 遺伝子を持つピロリ菌と、沖縄にて認められる欧米型 *cagA* を持つピロリ菌は、その系統が大きく異なることが分かった。沖縄県における欧米型 *cagA* 遺伝子を持つピロリ菌のうち、72.2%が系統樹解析において一団を形成し、これらが東アジアに多く見られるピロリ菌と同じ系統に属した。同様に、*cagA* 遺伝子を持たないピロリ菌も、系統樹解析にて一団を形成し、これらも東アジアに多く見られるピロリ菌と同じ系統に属した。STRUCTURE 解析においても、同じ欧米型 *cagA* を持つピロリ菌であっても、その他の遺伝子の構成が典型的な欧米型のピロリ菌とは異なっており、単純に欧米型のピロリ菌が欧米人から沖縄の人々に水平感染したものではないと考えられた。

考察：沖縄県において、欧米型 *cagA* 遺伝子を持つピロリ菌と *cagA* 遺伝子を持たないピロリ菌が、およそ 30%存在した。東アジア型 *cagA* 遺伝子が、病原性が高いことを考えると、沖縄県において胃癌が少ないということは、沖縄県におけるピロリ菌のタイプが、日本のその他の地域と異なることに由来している可能性がある。当然、食文化の違いや、宿主の因子の違いなど、複合的な要素が発癌に関与していることは言うまでもないが、同じ沖縄県に住む人々を通じて検討したことによって、*cagA* 遺伝子の有無や、そのタイピングが慢性胃炎・胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃癌のグループによって異なっていたことは非常に興味深い。

結語：沖縄県における胃癌の発症率の低さは、ピロリ菌の病原因子の違いによるものであることが示された。また、病原性が低いとされる欧米型 *cagA* 遺伝子を持つピロリ菌は、欧米諸国で認められるピロリ菌とは起源を異としたものであり、沖縄固有のものであると考えられた。