

## 学 位 論 文 要 旨

## 研究題目

Effects of long-term aspirin use on molecular alterations in precancerous gastric mucosa in patients with and without gastric cancer

(担癌・非担癌患者の背景胃粘膜での分子異常に対する長期アスピリン内服の効果)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学 専攻 器官・代謝制御系 系

消化管疾患 学(指導教授 三輪洋人 )

氏名 道上 祐己

The International Agency for Research on Cancer は *H. pylori* を胃癌の class I carcinogen と位置付け、胃癌予防を目的に *H. pylori* 除菌治療を強く推奨している。しかし、最近の研究では、*H. pylori* 除菌後でも少なからず胃癌が発生することが明らかになってきた。長期のアスピリン (LDA) 内服は胃癌発症リスクを低下させることがメタ解析で報告されている。そこで本研究では、*H. pylori* 感染に伴い発生する前癌状態（胃粘膜萎縮 (AM) や腸上皮化生 (IM)）における発癌に関わる分子異常に対する LDA の効果について分子病理学的検討を行った。

低用量 LDA もしくは非ステロイド性消炎鎮痛剤を 3 年以上内服していた患者の内、早期胃癌に対して内視鏡治療を受けた患者（担癌群、18 例）と胃癌の発生をみない患者（胃炎群、24 例）、また LDA を内服していない慢性胃炎患者（対照群、32 例）を対象に、背景胃粘膜における各群の分子異常を比較検討した。胃内 3 個所から定点生検材料を行い、Laser microdissection 法を用い AM と IM から選択的に DNA を抽出した。分子異常は、マイクロサテライト不安定性 (MSI)、7 つの遺伝子のメチル化異常および CpG island methylator phenotype (CIMP) (3/7 個以上のメチル化) を解析した。MSI の判定は 5 つのマイクロサテライトマーカーを用いて改訂 Bethesda 基準に準じて行った。また、胃癌発生の分子マーカーとされる Das-1 反応性の検討も行った。

その結果、1) LDA を内服している胃炎群は、対照群に比べ AM における *CDH1* 遺伝子のメチル化異常、IM での CIMP の頻度が有意に低下していた ( $p<0.0001$ 、 $p=0.02$ )。一方 IM では LDA 内服によるメチル化の改善効果は乏しかった。多変量解析では、LDA 内服は AM における *CDH1* 遺伝子のメチル化を有意に改善させた (OR 0.15、95% CI 0.06-0.41、 $p=0.0002$ )。3) 胃炎群の AM における *CDH1* 遺伝子、MINT1、MINT31 遺伝子座のメチル化異常は、担癌群で有意に増加し ( $p<0.0001$ 、 $p=0.02$ 、 $p=0.004$ )、多変量解析の結果、*CDH1* 遺伝子のメチル化のみが胃癌のリスクマーカーであった (OR 8.50、95% CI 2.64-25.33、 $p=0.0003$ )。分子異常は *CDH1* 遺伝子を除き、AM より IM に高頻度に認められた。3 群間の Das-1 反応性に有意差はみられなかった。

以上より、長期の LDA 内服は、AM における *CDH1* 遺伝子のメチル化を低下させることで胃癌発症リスクを低下させる可能性がある。一方、IM でのメチル化の改善効果は乏しかった。また、長期 LDA 内服下では、AM の *CDH1* 遺伝子のメチル化が胃癌のリスクマーカーであると考えられた。