



令和元年 6 月 21 日

ピロリ菌除菌後、胃癌の表層に出現する正常に見える上皮細胞は
癌細胞が変化したものであることを証明

～ヘリコバクター除菌後の胃内視鏡検査では癌の先祖返りに注意が必要～

【本研究成果のポイント】

- 以前に我々はヘリコバクター・ピロリ菌除菌後、胃癌の表層に正常粘膜上皮に近い低異型度の上皮 (epithelium with low grade atypia: ELA) が発生することを報告しています (Ito M, et al. Pharmacol Ther 2005, Kitamura Y, et al. Helicobacter. 2014)。
- しかしながら、この上皮がどのように発生するのか(癌の一部が変化したのか、正常粘膜が癌表層を被覆したのか) はわかっていません。このため我々は、次世代シーケンサーを用いた癌遺伝子パネル検査を行うことによって ELA が癌由来であることを証明しました。
- この発見は癌細胞がピロリ菌がなくなることにより正常な上皮の形態に戻ること示しており、除菌後の胃癌の発見がしにくい要因を明らかにしたことで、正常に見える上皮の下の癌の見落としの減少につながることを期待されます。

【概要】

胃癌の主な原因は、ヘリコバクターピロリ菌 (*Helicobacter pylori*: Hp) の感染であることが確認されています。Hp 除菌治療の普及などに伴い胃癌発生は減少していますが、一方で除菌後に発見される胃癌が問題となっています。

除菌後胃癌は、内視鏡で発見が困難であることが特徴とされています。この原因の一つとして、我々は以前に、除菌治療により正常上皮に近い異型度の低い上皮 (epithelium with low grade atypia: ELA) が胃癌の表層を覆う現象が起こることを報告しています。この ELA は、癌の一部が変化したものなのか、正常粘膜が癌表層を被覆したものか議論されていました。

広島大学大学院医系科学研究科消化器・代謝内科学 (茶山一彰教授) のト部祐司助教・伊藤公訓准教授・田中信治教授を中心とした研究チームは癌組織・正常粘膜組織・ELA を切り出し、約 100 の癌遺伝子を次世代シーケンサーにて deep sequencing (注 1) を行うことによって、ELA が癌由来の組織であることを証明しました。

本研究の成果により、胃癌が胃内環境の変化によって、後天的に病理学的・肉眼的に形態変化を起こす可能性が示唆されました。

本研究成果は日本時間の 2019 年 6 月 13 日に「Journal of gastroenterology」オンライン版に掲載されました。

[発表論文]

- 掲載雑誌: Journal of gastroenterology
- 論文題目: Genomic landscape of epithelium with low-grade atypia on gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication therapy
- 著者: Kazuhiko Masuda & Yuji Urabe, Masanori Ito, Atsushi Ono,

Hayes Clair Nelson, Koki Nakamura, Takahiro Kotachi, Tomoyuki Boda, Shinji Tanaka, Kazuaki Chayama *

* Corresponding author(責任著者)

● DOI : 10.1007/s00535-019-01596-4

【背景】

胃癌は日本で最も罹患率の高い癌の一つです。胃癌の主な原因はヘリコバクターピロリ菌 (*Helicobacter pylori*; Hp) の感染です。このため、現在では胃癌の発生予防のため Hp 除菌療法が保険適応となり、広く治療が行われるようになってきました。

Hp を除菌すると胃癌の発見頻度は減少しますが、除菌治療後も胃癌は発見されます。この除菌後胃癌が、現在の胃癌診療における問題点の一つとなっています。除菌後胃癌にはいくつか特徴があることがわかっており、その一つが通常の胃癌に比べ発見が困難であることです。この原因の一つとして、以前我々は胃癌の表層に低異型度の上皮 (epithelium with low grade atypia: ELA) が覆うことによって、周辺の胃粘膜と区別がつきにくくなることを報告しています。

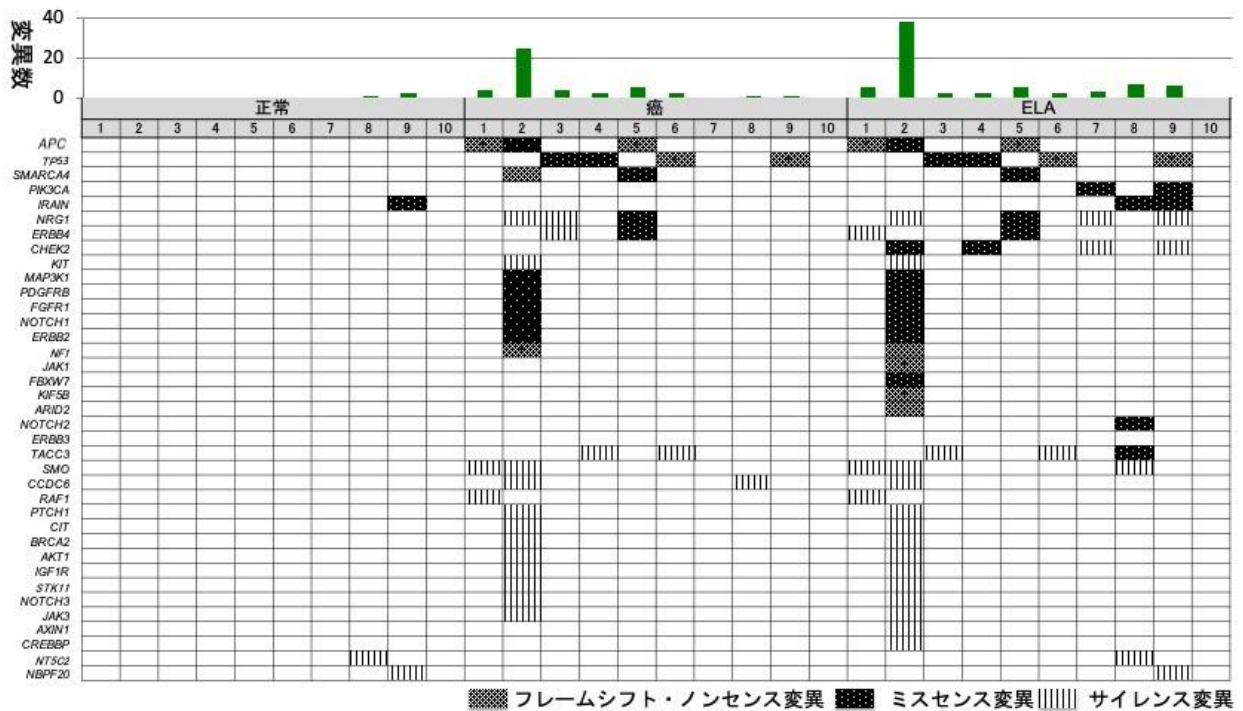
この報告後、他施設からも同様の報告が相次いでいますが、この上皮は癌組織の一部が胃内環境の変化などにより二次的に変化したものなのか、正常上皮が伸張して癌の上皮を覆っているものなのか意見が分かれていました。そこで、この上皮がどのように発生するのか、その由来を解明することとしました。

【研究成果の内容】

ヘリコバクター・ピロリ除菌後に発症した早期胃癌のうち、広汎に ELA で覆われている早期胃癌 10 症例の内視鏡治療後のパラフィン包埋切片から、癌組織、正常粘膜、ELA をレーザーマイクロダイセクション (注 2) にて切り出し、それぞれの組織から DNA を抽出しました。これらの DNA を Sureselect NCC oncopanel (Agilent Technology) (注 3) という癌パネルを用いてライブラリーを作成し deep sequencing を施行しました。

この結果、10 症例中 8 症例の癌組織と 9 症例の ELA で変異は検出でき、各症例での癌と ELA の体細胞変異数の割合は同様の傾向を示していました。癌組織で認められた 19 のアミノ酸置換を伴う変異のうち 18 が ELA でも認められました (図)。

各症例で遺伝子変異の系統樹を作成したところ 8 例で癌組織と ELA に共通する変異を認め、7 例で ELA に特異的な変異が認められ、癌組織と比べて ELA では変異数は多い傾向にありました。以上から ELA が癌から発生した組織であることが示唆されました。また ELA と癌組織の mutant allele fraction (注 4) を比較すると差はなく、ELA への癌組織の混入によって今回の結果が得られた可能性はないと考えられました。



【今後の展開】

今回の結果、ELA は癌の組織が何らかの胃内環境の変化によって発生したことはわかりましたが、どのような機序で発生するのかの解明までは至りませんでした。

また、今回の結果から、ゲノム変異によって起こる可能性は低いと考えられましたので、除菌治療におけるエピジェネティックな変化が ELA の発生を誘発しているのではないかと考え、トランスクリプトーム解析やバイサルファイトシーケンスなどを通じて ELA と癌のエピジェネティックな違いを検討する予定です。

【用語解説】

- (注 1) 次世代シーケンサーを用いて DNA/cDNA を高重複度で塩基配列解析を行うこと。特定の部位に限って解析をする場合、数百から数千回の重複度で読むことも可能であり、腫瘍内細胞クローンの多様性を検定可能である。
- (注 2) 顕微鏡にレーザー照射装置が接続された機器を使って、顕微鏡下で組織切片を観察しながら、切片上の標的とする細胞塊をレーザーによって切り出すことによって、コンタミネーションフリーで、組織を採取、回収することのできる研究ツール
- (注 3) 90 の癌関連遺伝子のエキソン領域と 35 の癌関連遺伝子のイントロン領域を搭載した市販の癌パネル
- (注 4) 次世代シーケンサーで読んだクローンのうち変異アレルがどの程度の割合で含まれていたかを表した数値

【研究支援】

本研究の遂行にあたり、文部科学省・JSPS 16K19379 の助成を受けました。

【お問い合わせ先】

広島大学大学院医系科学研究科 助教 ト部 祐司
 Tel : 082-257-5190 (可能な限りE-mailへ連絡願います)
 E-mail : beyan13@hiroshima-u.ac.jp
 発信枚数 : A4版 3枚 (本票含む)