

検診受診者でのヘリコバクターピロリ感染率とインターロイキン-1B (C-31T) の遺伝子多型

カツダ	ノブユキ	ハマジマ	ノブユキ	マツオケイ	タロウ	サイトウ	トシコ
勝田	信行*	浜島	信之 ^{2*}	松尾恵太郎 ^{2*}		斎藤	敏子 ^{2*}
イトウ	サユリ			イノウエ	マナミ	タケザキ	トシロウ
伊藤	小百合	ルーシー ^{2*}		井上真奈美 ^{2*}		嶽崎	俊郎 ^{2*}
タジマ	カズオ	トミナガ	スケタミ				
田島	和雄 ^{2*}	富永	祐民 ^{3*}				

目的 ヘリコバクター・ピロリ菌 (HP) の持続感染と生活習慣との関連に関する報告は多いが、宿主要因、ことに一般住民を対象とした遺伝子多型に関する研究は極めて少ない。この研究では、病院受診喫煙者で認められたインターロイキン1 β 遺伝子 (IL-1B) の-31部位にある多型 (C-31T) と HP 持続感染との関連および喫煙との交互作用が、一般住民においても認められるかどうかを検証する。

方法 対象は、名古屋市西保健所の住民対象の老人保健法による成人基本診査受診者468人で、書面による遺伝子多型測定の同意を得た上で、検査終了後の残余血液を採取した。喫煙状況は自記式の問診票によった。IL-1B C-31T の遺伝子型の決定には PCR-CTPP を用い、抗 HP IgG 抗体により感染の有無を判定した。百分率の差の検定には χ^2 乗検定を用い、オッズ比の計算にはロジスティックモデルを用いた。計算には STATA (Version 6) を使用した。なお、研究開始前に愛知県がんセンター倫理審査委員会の承認を得た (承認番号11-12)。

成績 遺伝子型別抗体陽性率は、C/C 型で52.6% (61/116)、C/T 型で48.6% (89/183)、T/T 型で63.2% (103/163) で、C/C 型とC/T 型、C/C 型と T/T 型の間には統計的に有意な差は認めなかった。しかし、非喫煙者を除いた場合には、C/C 型で47.8% (11/23)、C/T 型で52.9% (18/34)、T/T 型で72.7% (16/22) で T/T 型で HP 感染率が高い傾向が認められた。

性、年齢、喫煙状況を補正したオッズ比は、C/C 型を1とすると、C/T 型が0.97 (95% 信頼区間、0.59-1.57)、T/T 型が1.73 (1.04-2.87) であった。喫煙者と禁煙者を対象とした場合には、C/T 型で1.68 (0.50-5.71)、T/T 型で5.29 (1.11-25.1) となり、喫煙経験者で、この多型の影響が大きいことがわかった。

結論 病院対象者で観察された IL-1B の-31部位の遺伝子多型と HP 持続感染との関連が、一般住民喫煙経験者においても認められ、この多型が HP 持続感染の感受性を決定する一遺伝素因であることが確認された。

Key words : ヘリコバクター・ピロリ感染, インターロイキン 1 β , 遺伝子多型, 喫煙

I 緒 言

ヘリコバクター・ピロリ菌 (HP) の持続感染

は、慢性萎縮性胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT (粘膜関連リンパ組織 mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫、胃がんのリスクファクターであることが知られている¹⁾。ほとんどの感染者は口から口、または糞便から口を介して小児期に感染し、小児期の衛生状態が地域の感染率を規定していると報告されている²⁻⁴⁾。今日でもなお、小児期の感染率は先進国と発展途上国で4

* 名古屋市西保健所 (現名古屋市北保健所)

^{2*} 愛知県がんセンター研究所疫学・予防部

^{3*} 愛知県がんセンター

連絡先: 〒462-8522 名古屋市北区清水 4-17-1
名古屋市北保健所 勝田信行

%から82%という大きな差が報告されている²⁾。小児の感染率が低くなった先進国でも、年齢と共に感染率が高くなるが、これは出生コホート効果によるものと考えられている¹⁾。

HPへの曝露が、集団での感染率を増加させているのは疑いないが、同程度の曝露を一樣に受けていたと思われる集団の中にも持続感染から免れている者が存在していることは、なんらかの宿主要因が感染の成立および持続感染の期間に影響を与えていると考えられる。これまでに感染もしくは感染後の病原性とHLA-DQA1とが関連しているとの報告があるが¹⁾、われわれはインターロイキン(IL)1 β の遺伝子(IL-1B)のC-31Tの多型が抗HP IgG抗体陽性率に関連していることを病院受診者を対象とした研究で報告した⁵⁾。

IL-1にはIL-1 α 、IL-1 β 、IL-1受容体アンタゴニスト(IL-1Ra)の三種類がある。IL-1 β は、多様な生物学的効果を持つ炎症性のサイトカインであり⁶⁾、HPの感染により誘導される⁷⁾。IL-1RaはIL-1 β と共に血液中に存在し、IL-1受容体と結合することによりIL-1 β のシグナルが細胞内に伝達されるのを阻害する役割を持っている。IL-1 α は、通常の状態では血液中では検出されず、細胞質に存在している。およそ10%から15%が、ミリスチン酸と結合し細胞膜に運ばれる(膜結合インターロイキン1とも呼ばれる)⁶⁾。

IL-1 β をコードする遺伝子(IL-1B)には、転写開始部位から-511、-31、3954塩基対の3つの部位にシトシン(C)かチミン(T)のいずれかを持つ多型が存在する。

本研究は、HPの持続感染とIL-1Bの非コード領域にあるC-31Tの多型との関連を、一般住民を対象にして検証するものである。喫煙との相互作用については、喫煙が胃潰瘍や胃がんのリスクファクターであることから、このような関連が再確認されれば極めて興味深い知見と言える。本論文は日本の一般住民を対象にした検診受診者での関連を調べた初めてのものであり、世界でも3つめの研究発表となる^{5,8)}。

II 研究方法

1. 対象

対象者は名古屋西保健所が平成12年度に実施した老人保健法による成人基本診査の受診者であ

る。検診では参加者全員に採血を行い、血液生化学および血糖検査を実施している。この検査終了後の残余血液の提供を採血終了後に受診者に依頼し、書面による同意の得られたものを対象とした。同意に際しては、1)遺伝子多型とがん関連抗体の測定、2)問診項目の研究目的での使用、3)完全な匿名化、4)結果の不通知を説明し、複写式の同意書の控えを手渡した。喫煙状況については、自記式問診票に記載された情報を使用した。遺伝子検査は、プライバシーの保護のため、連結不可能匿名化してから行った。

検診受診者592人のうち、489人に研究への参加を依頼し、参加に同意した468人を対象とした。468人中465人にHPの抗体検査実施され、462人についてIL-1BのC-31Tの遺伝子多型を確定することができた。

2. IL-1Bの遺伝子多型決定およびヘリコバクターピロリ菌の感染診断法

IL-1B C-31Tの遺伝子型の決定にはPCR-CTPP (polymerase chain reaction with confronting two-pair primers)を用いた⁹⁾。本方法は4本のプライマーを用いて行うことによりアレルに特異的な長さを持つDNAを増幅し、制限酵素による切断なしに遺伝子型を決定する方法である。この遺伝子多型に対するPCR-CTPPの具体的な方法については既に他の論文で示したとおりである⁵⁾。用いたプライマーはF1: 5'-AAT GTG GAC ATC AAC TGC A-3', R1: 5'-CTC CCT CGC TGT TTT TAT A-3', F2: 5'-ACT TCT GCT TTT GAA AGC C-3', R2: 5'-TCA GCT GTT AGA TAA GCA G-3'で、TakaraTaq (宝酒造)を用いて、PE BiosystemsのGeneAmp PCR System 9700を用いてPCRを行った。PCRの条件は開始時に94°Cを5分間、続いて94°C、54°C、72°C各1分間を30サイクル、最後に72°Cで5分間とした。この設定条件でCアレルの場合には574 bpと345 bpが、Tアレルの場合には574 bpと266 bpの長さのDNAが合成される。

ヘリコバクターピロリの感染の診断は、血清の抗HP IgG抗体の測定により行った。抗体の測定は、株式会社エスアールエル(SRL)に依頼し、High-Molecular weight Campylobacter Associated-Protein (HM-CAP) ELISA (デタミナーH. pylori抗体Eeteric Product Inc., Westbury, NY)

により行った¹⁰⁾。ELISA 値が2.3以上を陽性、それより小さい場合を陰性とした。この検査方法は日本人を対象とした場合には感度が多少低下するが¹¹⁾、従来から一般に採用されてきた検査方法である。

胃粘膜の萎縮の程度との関連を調べるためにペプシノーゲン (PG) の測定も SRL で行った。測定にはダイナボット社のラジオイミュノアッセイを用いた。PG1 が70 ng/ml 以上または PG1/PG2 比が3 以上である者を萎縮なし、PG1 が30 ng/ml 未満かつ PG1/PG2 比が2 未満を高度萎縮とし、それ以外を軽度萎縮とした。

3. 統計手法

百分率の差の検定には χ^2 乗検定を用い、オッズ比の計算にはロジスティックモデルを用いた。計算は STATA (STATA Corporation, College Station, TX) の Version 6 により行った。年齢補正には、年齢を連続変量としてモデルに入れた。なお、喫煙状況については検診での質問票より調べ、喫煙最終年齢を尋ねる質問に受診時年齢より1 歳以上若い年齢を記載したものを禁煙者とした。禁煙後の期間を尋ねる質問様式となっていないため正確な禁煙後期間は不明である。非喫煙者は喫煙したことがないと回答した者を、喫煙者は現在喫煙者および喫煙最終年齢記載なしおよび受診時年齢を記載した者を喫煙者と定義した。

4. 倫理委員会の承認

この研究は、開始する前に、2000年6月に愛知県がんセンター倫理委員会の承認を得て行った(承認番号11-12)。

III 研究結果

対象者は、男127人、女338人で女が男の3 倍近く、また、60歳代以上の割合は男79.5%、女44.4%で特に男で高齢者が多かった。HP の抗体陽性率は30歳代の16.3%から70歳代の67.7%まで年齢とともに増加するが、80歳代になると50.0%と低下した。性別で見ると男が66.1%、女が50.5%と、男で高かった。これは男の年齢構成が高齢者が多いことにもよるが、年齢別にみても30代、80代を除いて、どの年齢でも男の感染率が高かった(表1)。

喫煙状況による抗体陽性率は、男で非喫煙者69.0%、禁煙者85.7%、喫煙者59.1%、女で非喫煙者51.5%、禁煙者20.0%、喫煙者42.1%であった。男女とも非喫煙者のほうが、喫煙者よりも抗体陽性率は高かったが統計的には有意でなかった(有意水準5%、以下同様)。全体では喫煙者の多い男の抗体陽性率が高かったため、非喫煙者54.8%、禁煙者58.3%、喫煙者54.4%と喫煙状況による抗体陽性率に差は認められなかった(表2)。禁煙者は、男7人、女5人と数が少なかったため以下の分析では、喫煙者と同じグループで解析した。

図1に性および遺伝子型別抗体陽性率を示す。男ではC/T型が最も高かったが有意な差ではなかった($\chi^2=0.82$, 自由度=2, $P=0.665$)。女ではT/T型が最も高く2×3の独立性の検定では $\chi^2=11.89$, 自由度=2, $P<0.01$ となり、T/T型はC/C型に比べ有意に抗体陽性率が高かった($\chi^2=4.12$, 自由度=1, $P<0.05$)。男女合計すると、T/T型の感染率の高さは有意ではなかった(χ^2

表1 性年齢別に見たヘリコバクターピロリ抗体陽性率

年 齢	男		女		合 計	
	対 象 者	陽 性 者 (%)	対 象 者	陽 性 者 (%)	対 象 者	陽 性 者 (%)
35-39	9	1(11.1%)	40	7(17.5%)	49	8(16.3%)
40-49	7	3(42.8%)	51	20(39.2%)	58	23(39.6%)
50-59	10	6(60.0%)	97	57(58.7%)	107	63(58.8%)
60-69	65	49(75.3%)	116	66(56.8%)	181	115(63.5%)
70-79	32	23(71.8%)	30	19(63.3%)	62	42(67.7%)
80-85	4	2(50.0%)	4	2(50.0%)	8	4(50.0%)
合 計	127	84(66.1%)	338	171(50.5%)	465	255(54.8%)

表2 性喫煙状況別にみたヘリコバクターピロリ抗体陽性率

喫煙状況	男		女		合計	
	対象者	陽性者 (%)	対象者	陽性者 (%)	対象者	陽性者 (%)
非喫煙者	71	49(69.0%)	314	162(51.5%)	385	211(54.8%)
禁煙者	7	6(85.7%)	5	1(20.0%)	12	7(58.3%)
喫煙者	49	29(59.1%)	19	8(42.1%)	68	37(54.4%)
合計	127	84(66.1%)	338	171(50.5%)	465	255(54.8%)

表3 ロジスティックモデルによるヘリコバクターピロリ抗体陽性のオッズ比

因子	カテゴリー	全対象者	喫煙者+禁煙者	TTの男性
		オッズ比(95%信頼区間)	オッズ比(95%信頼区間)	オッズ比(95%信頼区間)
性	男	1	1	
	女	0.65(0.39-1.10)	1.45(0.35-5.96)	
年齢	連続量	1.05(1.03-1.06)	1.11(1.04-1.17)	1.06(1.00-1.12)
	IL-1B C-31T			
喫煙	CC	1	1	
	CT	0.97(0.59-1.57)	1.68(0.50-5.71)	
	TT	1.73(1.04-2.87)	5.29(1.11-25.1)	
喫煙	非喫煙者	1		1
	喫煙者+禁煙者	0.84(0.59-1.57)		3.55(0.82-15.3)

図1 性および遺伝子型別 HP 抗体陽性率

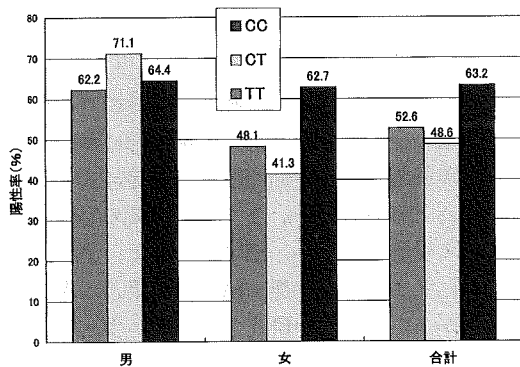
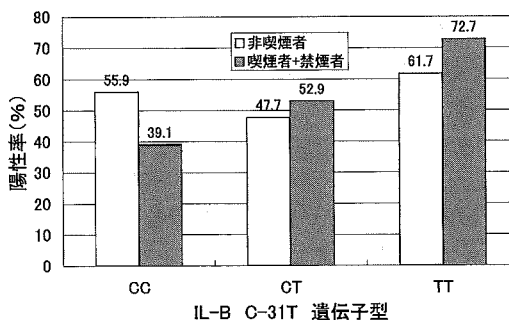


図2 遺伝子型喫煙状況 HP 抗体陽性率



=3.15, 自由度=1, P=0.076)。

遺伝子型喫煙状況別 HP 抗体陽性率を図2に示す。抗体陽性率は、非喫煙者は遺伝子型による傾向はなかったが、喫煙者と禁煙者をあわせると T アレルの数が多いほど高く、C/C型で39.1% (n=23), C/T型で52.9% (n=34), T/T型で72.7% (n=22)であった。T/T型とC/C型の抗体陽性率を検定すると $\chi^2=2.91$, 自由度=1, P=

0.088となった。

喫煙率および抗 HP 抗体陽性率は性年齢により異なることからこれをロジスティックモデルにより補正しオッズ比を計算した(表3)。性、年齢、遺伝子型、喫煙[非喫煙者対(喫煙者+禁煙者)]を相互に補正すると抗体陽性のオッズ比は、C/C型を1とした場合、C/T型で0.97(95%信頼区間0.59-1.57), T/T型で1.73(1.04-2.87)であった。喫煙者と禁煙者を対象とすると、C/T型のオッズ比は1.68(0.50-5.71), T/T型が5.29

表4 遺伝子型・抗体別にみた胃粘膜萎縮の程度

萎縮 遺伝子型	抗体陰性				抗体陽性				全 体			
	なし	軽度	高度	合計	なし	軽度	高度	合計	なし	軽度	高度	合計
C/C型 (%)	53 (96.4)	1 (1.8)	1 (1.8)	55 (100)	28 (45.9)	26 (42.6)	7 (11.5)	61 (100)	81 (69.8)	27 (23.3)	8 (6.9)	116 (100)
C/T型 (%)	86 (91.5)	4 (4.3)	4 (4.3)	94 (100)	43 (48.3)	33 (37.1)	13 (14.6)	89 (100)	129 (70.5)	37 (20.2)	17 (9.3)	183 (100)
T/T型 (%)	49 (81.7)	6 (10)	5 (8.3)	60 (100)	45 (43.7)	42 (40.8)	16 (15.5)	103 (100)	94 (57.7)	48 (29.4)	21 (12.9)	163 (100)
合 計 (%)	188 (90)	11 (5.3)	10 (4.8)	209 (100)	116 (45.8)	101 (39.9)	36 (14.2)	253 (100)	304 (65.8)	112 (24.2)	46 (10)	462 (100)

注) 萎縮なし: PG1>70かつI/II比>3, 軽度萎縮: PG1<70かつI/II比<3で高度萎縮以外, 高度萎縮: PG1<30かつI/II比<2

(1.11-25.1)であった。T/T型の男性に限定すると、喫煙の経験はオッズ比が3.55 (0.82-15.3)となり、統計学的には有意でないものの、喫煙することが抗HP抗体陽性のリスクを上昇させていた。

表4に遺伝子型別の胃粘膜萎縮の程度を示す。全体ではT/T型で萎縮なしが少なく、高度萎縮が多かった。C/C型とT/T型について萎縮なし、軽度萎縮、高度萎縮の分布を χ^2 検定(2×3表)にて独立性の検定を行ったところ、 χ^2 値は4.89(自由度=2)となり、有意とはならなかったが($P=0.087$)、萎縮なしとありとに2分割した場合には有意となった($\chi^2=4.29$, 自由度=1, $P=0.038$)。抗体陰性者と陽性者をわけて比較すると、いずれにおいてもT/T型で萎縮が進んでいる傾向がみられたが、抗体陽性者では有意の差はなく、抗体陰性者でC/C型とT/T型の萎縮なしありの2×2表で有意となった($\chi^2=6.18$, 自由度=1, $P=0.013$)。

IV 考 察

抗HP抗体の検査は、HP感染に関する疫学研究では最もよく使われており、疫学的研究報告のほとんど大部分が抗体検査によるものである¹²⁻¹⁵⁾。本研究でもHP持続感染を決定するのにこの検査を用いた。ここで用いたHM-CAPの感度は胃生検による培養検査を確定診断とした場合、愛知県がんセンター受診者では85.7%であり(生検が2箇所のみであったので特異度は過少評価となるが77.1%)¹¹⁾、必ずしも100%ではなかつ

た。

HPが培養され抗体が陰性の場合、HPに対する抗体価が上昇しているにも関わらずこの検査方法では陰性であるのか、胃内にHPが存在するが粘膜に接触せず人体に大きな影響を与えていないのか、抗体が上昇していないのか、まだ明瞭になっていないわけではない。前者でなく後者の場合が多いのであれば、HP関連疾患に關与する感染(即ち、胃の粘液内で人体に影響を与えず無害のまま存在しているだけではなく、粘膜に侵入して人体に反応を引き起こす状態)と遺伝的要因を調べるのに抗体検査は適していると言える。

老人保健法の基本診査は職場で検診の受診機会のないものを対象としており、都市部においては男女で年齢構成や、生活環境、習慣等に大きな偏りがあると考えられる。また、自営業の者は家族そろって受診するため、感染率にせよ、遺伝子型の分布にせよ、独立な標本抽出の結果とは異なる可能性がある。今回の研究では詳しい生活歴調査もなく、匿名化も完全にされているため、これ以上の補正や調査項目の追加は不可能である。

インターロイキン1 β は多機能な高い炎症活性をもつサイトカインである。インターロイキン1 β の遺伝子IL-1Bは転写開始部位から-511, -31, 3954塩基対の部位に多型があるが、C-511TはC-31Tでは極めて強いリンクがあり(-511Cと-31Cが1.0%, -511Cと-31Tが55.2%, -511Tと-31Cが43.8%, -511Tと-31Tが0.0%⁵⁾), これは白人で報告されたリンクと逆となっている(-511Cと-31Cが69.9%, -511Cと

-31Tが0.0%，-511Tと-31Cが0.2%，-511Tと-31Tが29.8%⁹⁾。わが国でのデータと海外でのデータを比較するとC-31Tのほうの多型と一致し、また多型によりプロモーターが結合するTATAボックスの配列を形成するため、C-511TよりもC-31Tのほうが機能を持つ多型と思われる。両多型のリンクについては既に知られていたことから、いずれかの多型、特にC-511Tのみが検討されることが多かったが、その場合にはわが国のデータを解釈する際に注意が必要となる。

IL-1 α の遺伝子IL-1Aの-889部位のT/T遺伝子型とIL-1BのT-511CのTアレルを持つ遺伝子型(C/T型およびT/T型)の組み合わせが血清中のインターロイキン1 β の高レベルと関連していることが報告されている¹⁶⁾。

また、IL-1Raの遺伝子IL-1RNには反復縦列配列(VNTR)多型があり、in vitroで2リポートのアレルがIL-1 β の産生を増加させることが報告されている¹⁷⁾。

わが国では、IL-1A-889Tのホモ接合体の頻度やIL-1RN 2リポートのアレル頻度が低く(それぞれ、0.4%と3.9%⁵⁾)、IL-1BのC-31Tでの多型がまれでないことから(Cアレルが45.0%，Tアレルが55.0%⁵⁾)、IL-1 β の産生についてはC-31の多型が個人差の分布に強く関与していると思われる。

ヨーロッパでの研究で、IL-1BのC-511TおよびC-31T、IL-1RNのVNTR多型と胃がんリスクについての関連が報告されたが、IL-1BのC3954T多型と胃がん発生リスクとの関連は認められなかった⁸⁾。HP感染との関連については有意でなかったため言及はされていないが、論文中の表より計算すると、HPの持続感染はIL-1B C-31TのC/C型で60% (n=58)、C/T型で73% (n=67)、T/T型で79% (n=24)となった⁸⁾。われわれの病院受診者での成績では、C/C型で45.2% (n=42)、C/T型で67.7% (n=133)、T/T型で63.6% (n=66)であり、喫煙者に限ればそれぞれ37.5% (n=16)、81.5% (n=27)、91.7% (n=12)であった。

C-31TのTアレルがIL-1Bの発現を促進し、その結果HP持続感染のリスクを高めることが本研究を含め3つの研究から示唆されたが、T/T型の頻度は白人(10.7%，n=429⁸⁾)と比較して

日本人は高い(本研究では35.3%，n=453、他の研究では27.8%，n=241¹⁵⁾)。これは、日本人がHP持続感染となりやすいことを示唆している。

IL-1 β は炎症を引き起こす物質であるが、同時に胃酸を抑制する作用を持っている¹⁸⁾。IL-1 β が合成されやすい者は、胃酸分泌抑制が起きやすい可能性がある。胃酸の抑制はHPが幽門部から胃体部に広がるのに役立ち、慢性萎縮性胃炎を起こす可能性を高くする。強い胃酸分泌抑制作用を持つオメプラゾールで治療された逆流性食道炎の患者59人では18人が萎縮性胃炎を起こし、制酸剤を投与せずに治療された31人の患者は一人も萎縮性胃炎になったものがなかったことが報告され¹⁹⁾、胃酸の分泌抑制はHP持続感染に有利であるようにも思われる。

この研究では、さらに喫煙が遺伝子多型のHP持続感染に関する効果を修飾していることが再確認された。さらに多くの研究で確認される必要があるが、この発見はHPの感染機序を考える上で大変興味深い。喫煙はHP感染と関連していることが住民^{20,21)}、外来患者^{22,23)}、HP除去プログラムの参加者²⁴⁾を対象とした調査で報告されているが、関連がないという報告も多い^{12,14)}。今回の研究でも、全対象者では、喫煙とHP感染との関連は認められず、C/C型では逆に(喫煙者+禁煙者)の方が、抗HP抗体陽性率は低い傾向すら認められた。

たばこ煙の中にはin vitroでIL-1 β 分泌を抑制する物質が含まれている²⁵⁾が、in vivoでの作用や遺伝子型の違いによる影響の差は明らかでない。喫煙はよく知られた胃潰瘍のリスクファクターであり、胃粘膜に様々な影響を与えることが考えられる。したがって、HP、喫煙、遺伝子型の関連を検討することは、消化性潰瘍および胃がんの発生機序解明とその予防を考える上で重要となろう。遺伝子多型と生活習慣の交互作用についての研究が進み、その組み合わせが明瞭になってくれば、個別化した健康指導も可能となつてこよう。

抗体陽性者と陰性者で分けてペプシノーゲンによる萎縮を検討したが、抗体陽性者においてさらにT/T型で特に強く萎縮が起きているという証拠は得られなかった。仮に高度胃粘膜萎縮者が感染既往者であるとしても²⁶⁾、C/C型で12.9% (8/

62), C/T型で18.3% (17/93), T/T型で19.4% (21/108) となり, C/C型とT/T型の間には有意な差とはならない。IL-1B C-31Tの遺伝子多型が感染に続き, 慢性萎縮性胃炎の発生, 更に胃がんへの進展にも関与するの今後の検討が必要であろう。

本研究は, 新がん克服10ヵ年戦略の研究助成を受けて行った。なお, 受診者への説明同意, DNA抽出および遺伝子多型の決定には, 加藤真由美さん, 谷美千代さん, 竹内奈緒美さんにお手伝い頂いた。

(受付 2001. 2.22)
(採用 2001. 6.22)

文 献

- 1) Go M. F. What are the host factors that place an individual at risk for Helicobacter pylori-associated diseases? *Gastroenterology* 1997; 113: S15-S20.
- 2) Banatvala N., Mayo K., Megraud F. et al. The cohort effect and Helicobacter pylori. *J. Infect. Dis.* 1993; 168: 219-221.
- 3) Goodman K. J., Correa P. The transmission of Helicobacter pylori. A critical review of the evidence. *Int. J. Epidemiol.* 1995; 24: 875-887.
- 4) Cave D. R. How is Helicobacter pylori transmitted? *Gastroenterology* 1997; 113: S9-S14.
- 5) Hamajima N, Matsuo K, Saito T, et al. Interleukin 1 polymorphisms, lifestyle factors, and Helicobacter pylori infection. *Jpn J Cancer Res.* (in press).
- 6) Dianarello C. A. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996; 87: 2095-2147.
- 7) Jung H., Kim J., M. Song, et al. Helicobacter pylori induces an array of pro-inflammatory cytokines in human gastric epithelial cells: quantification of mRNA for interleukin-8, -1 alpha/beta, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor-alpha. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1997; 12: 473-480.
- 8) El-Omar E. M., Carrington M., Chow W-H., et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404: 398-402.
- 9) Hamajima N, Saito T, Matsuo K, et al. Polymerase chain reaction with confronting two-pair primers for polymorphism genotyping. *Jpn. J. Cancer Res.* 2000; 91: 865-868.
- 10) Evans D. J., Evans D. G., Graham D.Y. et al. A sensitive and specific serologic test for detection of Campylobacter pylori infection. *Gastroenterology* 1989; 96: 1004-1008.
- 11) Matsuo K., Hamajima N., Tominaga S., et al. Helicobacter pylori IgG antibody test established in the United States showed a substantial lower sensitivity for Japanese population. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 1597-1598
- 12) The EUROGAST Study Group. Epidemiology of risk factors for Helicobacter pylori infection among 2194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut* 1993; 34: 1672-1676.
- 13) Fukao A., Komatsu S., Tsubono Y., et al. Helicobacter pylori infection and chronic atrophic gastritis among Japanese blood donors: a cross-sectional study. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 307-12.
- 14) Tsugane S., Tei Y., Takahashi T., et al. Salty food intake and risk of Helicobacter pylori infection. *Jpn. J. Cancer Res.* 1994; 85: 474-478.
- 15) Asaka M., Takeda H., Sugiyama, et al. What role does Helicobacter pylori play in gastric cancer? *Gastroenterology* 1997; 113: S56-S60.
- 16) Hulkkonen J., Laippala P., Hurme M. A rare allele combination of the interleukin-1 gene complex is associated with high interleukin-1 β plasma levels in healthy individuals. *Eur. Cytokine Netw.* 2000; 11: 251-255.
- 17) Santtilla S., Savinainen K., Hurme M. Presence of the IL-1RA allele 2 (IL1RN*2) is associated with enhanced IL-1beta production in vitro. *Scand. J. Immunol.* 1998; 47: 195-198.
- 18) Beales I. L., Calam J. Interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha inhibit acid secretion in cultured rabbit parietal cells by multiple pathways. *Gut* 1998; 42: 227-234.
- 19) Kuipers E. J., Lundell L., Klinkenberg-Knol E. C., et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1018-1022.
- 20) Murray L. J., McCrum E. E., Evans A. E., et al. Epidemiology of Helicobacter pylori Infection among 4742 randomly selected subjects from Northern Ireland. *Int. J. Epidemiol.* 1997; 26: 880-887.
- 21) Woodward M., Morrison C., McColl K. An investigation into factors associated with Helicobacter pylori infection. *J. Clin. Epidemiol.* 2000; 53: 175-182.
- 22) Hamajima N., Inoue M., Tajima K., et al. Lifestyle and anti-Helicobacter pylori immunoglobulin G antibody among outpatients. *Jpn. J. Cancer. Res.* 1997; 88: 1038-1043.
- 23) Fontham E. T. H., Ruiz B., Perez A., et al. Determinations of Helicobacter pylori infection and chronic gastritis. *Am. J. Gastroenterol.* 1995; 90: 1094-1101.
- 24) Bertoni G., Sassatelli R., Nigrisoli E., et al. Triple

- therapy with azithromycin, omeprazole, and amoxicillin is highly effective in the eradication of *Helicobacter pylori*: a controlled trial versus omeprazole plus amoxicillin. *Am. J. Gastroenterol.* 1996; 91: 258-263.
- 25) Ouyang Y., Virasch N., Hao P. et al. Suppression of human IL-1 β , IL-2, IFN- γ , and TNF- α production by cigarette smoke extracts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: 280-287.
- 26) Genta RM, Gurer IE, Graham DY, et al. Adherence of *Helicobacter pylori* to areas of incomplete intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Gastroenterology* 1996; 111: 1206-1211.
-

ASSOCIATION BETWEEN THE INTERLEUKIN 1B (C-31T) POLYMORPHISM AND *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION IN HEALTH CHECKUP EXAMINEES

Nobuyuki KATSUDA*, Nobuyuki HAMAJIMA^{2*}, Keitato MATSUO^{2*}, Toshiko SAITO^{2*}, Lucy Sayuri Ito^{2*},
Manami INOUE^{2*}, Toshiro TAKEZAKI^{2*}, Kazuo TAJIMA^{2*}, Suketami TOMINAGA^{3*}

Key words : *Helicobacter pylori* infection, Interleukin 1 β , Genetic polymorphism, Smoking

Purpose Associations between *Helicobacter pylori* (*HP*) infection and lifestyle factors have been demonstrated by several studies, but there are very few reports on links with host factors, especially concerning genetic polymorphisms for inhabitants of large city. The present investigation was conducted to determine the *HP* infection rate with reference to the *Interleukin-1 β* gene (*IL-1B*) polymorphism and assess the interactions with smoking reported for outpatients.

Method The subjects were 468 participants in a health-check-up program of law of health for aged conducted by Nagoya Nishi Health Center. The participants were asked to permit use of their residual blood drawn during a health-check-up program and written informed consent was obtained for gene polymorphism tests. Data on smoking habit were obtained by self-administered questionnaire. The *IL-1B* C-to-T polymorphism at -31 was genotyped by PCR-CTPP (polymerase chain reaction with confronting two-pair primers) and an anti-*HP* IgG antibody test was used for detecting *HP* infection. Differences in values were assessed by a χ^2 test. An unconditional logistic model was applied for estimating odds ratios with the computer program STATA Version 6. This study was approved by the Ethical Committee at Aichi Cancer Center in 2000 before it was commenced (Ethical Committee Approval Number 11-12)

Results The *HP* infection rate was 52.6% (61/116) for the C/C genotype of IL-1B-31, 48.6% (89/183) for the C/T, and 63.2% (103/163) for T/T; the difference were not statistically significant. However, when non-current smokers were excluded, the rate were 47.8% (11/23), 52.9% (18/34), and 72.7% (16/22), respectively, indicating the T/T genotype to have a higher infection rate. The age-sex-smoking adjusted odds ratio (OR) relative to the C/C genotype were 0.97 (95% confidence interval, 0.59-1.57) for the T/C genotype and 1.73 (1.04-2.87) for the T/T genotype. Among current and former smokers the age-sex adjusted OR were 1.68 (0.50-5.71) for the T/C genotype and 5.29 (1.11-25.1) for the T/T genotype, suggesting a effect of this polymorphism prominent in smokers.

Conclusion An association between the IL-1B-31 polymorphism and persistent *HP* infection was observed for inhabitants with a smoking habit, indicating that this polymorphism is one genetic trait conferring an increased likelihood of persistent *HP* infection.

* Nagoya City Nishi Health Center (Nagoya City Kita Health Center)

^{2*} Division of Epidemiology and Prevention, Aichi Cancer Center Research Institute

^{3*} Director of Aichi Cancer Center