

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 3 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460233

研究課題名(和文) 加齢性疾患の予知を目的としたバイオマーカーの検討

研究課題名(英文) Study on the biomarkers predicting age-related diseases

## 研究代表者

水野 成人 (MIZUNO, Shigeto)

近畿大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：80368349

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、血清で診断したヘリコバクター・ピロリ感染と萎縮性胃炎が、加齢性骨劣化のバイオマーカーとなるかを検討した。対象者は、J-MICCスタディの50～60代の男性参加者である。ヘリコバクター・ピロリ感染は有意に海綿骨密度低下リスクを増加させ(オッズ比1.83, 95%信頼区間1.04-3.21, P=0.03)、萎縮性胃炎も有意に海綿骨密度低下リスクを増加させた(オッズ比2.22, 1.17-4.22, P=0.01)。ヘリコバクター・ピロリ感染も萎縮性胃炎もない群に比較して、どちらも陽性の群では有意に海綿骨密度の低下リスクが高かった(オッズ比2.65, 1.27-5.55, P=0.01)。

研究成果の概要(英文)：We intended to ascertain whether serologically determined *Helicobacter pylori* infection and consequent atrophic gastritis is available as a biomarker for the age-related deterioration of bone. The subjects are male participants of the Japan Multi-institutional Collaborative Cohort Study in their 50s and 60s. *Helicobacter pylori* infection significantly increased the risk of low trabecular bone density (odds ratio 1.83, 95% CI 1.04-3.21, P = 0.03). Atrophic gastritis significantly increased the risk of low trabecular bone density (2.22, 1.17-4.22, 0.01). Compared with anti-*Helicobacter pylori* antibody (-) and atrophic gastritis (-) subjects, anti-*Helicobacter pylori* antibody (+) and atrophic gastritis (+) subjects were a significant high-risk group for low trabecular bone density (2.65, 1.27-5.55, 0.01).

研究分野：消化器内科学

キーワード：骨粗鬆症 ヘリコバクター・ピロリ 慢性萎縮性胃炎

### 1. 研究開始当初の背景

生活習慣病の増加など疾患構造の変化と高齢化に起因する医療費の増大により、従来の治療を主体とした医療は行き詰まりが表面化している。これからは、若年期から健康を増進し、疾患の発症を個人レベルで予知して介入するような医療への変換が求められる。老化を制御する多くの因子が検討され、主として実験動物レベルで行われ多くの成果を上げているが、実際の臨床におけるデータの蓄積は十分ではない。

共同研究施設の京都府立医科大学地域保健医療疫学講座は、全国的な生活習慣病の多施設共同コホート研究である J-MICC スタディの実施機関として、京都府内で 2005 年より受診者の基礎情報、生活習慣情報、血液生化学データ、ヘリコバクター・ピロリ感染情報や骨密度・骨質などの各種健康関連データを蓄積している。さらに、血漿・血清を -80℃ で凍結保存しており、生活習慣病・加齢性疾患の研究目的で使用することが可能である。そこで、ベースラインでの各因子の関連性について cross-sectional に検討するとともに、ベースライン調査の 5 年後に実施される第 2 次調査や健康状態の追跡調査による longitudinal な検討を加えることで、加齢性疾患を予知するバイオマーカーを明らかにすることは意義あることと考えた。

### 2. 研究の目的

J-MICC スタディのベースライン調査で得られた受診者の基礎情報(身長、体重、腹囲など)、生活習慣情報(栄養摂取状況、運動習慣、喫煙歴など)、血液生化学データ、ヘリコバクター・ピロリ感染情報、骨密度・骨質データに加えて、血中  $\alpha$ -Klotho、アディポネクチン分画、インスリン、IGF-1 等を測定し、これらのマーカーと生活習慣、加齢性疾患について cross-sectional な検討を行い、その関連性を明らかにする。

さらに、ベースライン調査の 5 年後に実施される第 2 次調査において健康調査ならびに血液検査を実施し、cross-sectional な検討で加齢性疾患との関連が推定されたバイオマーカーに関して longitudinal な検討を行う。バイオマーカーに変化をきたす要因や、加齢性疾患の予知マーカーとしての臨床的な意義を明らかにする。

### 3. 研究の方法

地域集団検診で得られた受診者の基礎情報、生活習慣情報、血液データ、骨密度・骨質データなどに加えて、新規のバイオマーカーとして血中  $\alpha$ -Klotho、アディポネクチン分画、インスリン、IGF-1 等を測定し、これらのマーカーと生活習慣、加齢性疾患の関連について検討を行う。平成 25 年度は、これまで得られたデータの解析を進めるとともに、保存血漿・血清を用いて各種マーカー候補物質を測定し、cross-sectional な検討を

行う。平成 26 年度以降は、第 2 次調査において健康調査ならびに血液検査を実施し、加齢性疾患との関連が推定されたバイオマーカーに関して longitudinal な検討を行う。さらに、新規バイオマーカーの可能性についても検討する。

### 4. 研究成果

代表研究者の水野は、ヘリコバクター・ピロリ感染とそれに伴う慢性萎縮性胃炎、すなわち感染に伴う慢性炎症と胃の低酸状態が全身におよぼす影響について検討した。J-MICC スタディの 50~60 代の男性参加者を対象として、血清抗ヘリコバクター・ピロリ抗体価と血清ペプシノゲン値が骨の加齢性劣化のバイオマーカーとなるかを検討した。その結果、ヘリコバクター・ピロリ感染は有意に海綿骨密度の低下リスクを増加させ(オッズ比 1.83, 95%信頼区間 1.04-3.21,  $P = 0.03$ )、萎縮性胃炎も有意に海綿骨密度の低下リスクを増加させた(2.22, 1.17-4.22, 0.01)。ヘリコバクター・ピロリ感染も萎縮性胃炎もない群に比較して、どちらも陽性の群では有意に海綿骨密度の低下リスクが高い(2.65, 1.27-5.55, 0.01)ことが示された。この成果は論文・学会で公表した。

研究分担者の渡邊、栗山らは、ヘリコバクター・ピロリ感染および栄養摂取状況が慢性萎縮性胃炎におよぼす影響、睡眠時間とレプチン、交感神経系の関連、骨代謝マーカーと骨密度をはじめとする骨計測値の関係、運動習慣と骨計測値の関連などについて検討し、学会や論文で発表した。

その他のバイオマーカーについても測定を行っているが、まだ解析が十分に進んでおらず、引き続きデータの解析を進める予定である。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 10 件)

Kuriyama N, Mizuno T, Yasuike H, Matsuno H, Kawashita E, Tamura A, Ozaki E, Matsui D, Watanabe I, Koyama T, Miyatani F, Kondo M, Tokuda T, Ohshima Y, Muranishi M, Akazawa K, Takada A, Takeda K, Matsumoto S, Mizuno S, Yamada K, Nakagawa M, Watanabe Y. CD62-mediated activation of platelets in cerebral white matter lesions in patients with cognitive decline. Arch Gerontol Geriatr 62: 118-24. 1016. (査読有)  
瀬古千佳子, 松井大輔, 松川泰子, 小山晃英, 渡邊功, 尾崎悦子, 栗山長門, 水野成人, 渡邊能行. ヘリコバクター・ピロリ感染者における慢性萎縮性胃炎の進展に及ぼす影響. 日本消化器がん検診学会雑誌. 54: 30-41. 2016 (査読有)  
松川泰子, 瀬古千佳子, 松井大輔, 渡邊

功, 小山晃英, 尾崎悦子, 栗山長門, 水野成人, 渡邊能行. ペプシノゲン法によって判定した萎縮性胃炎の背景因子の検討. 日本消化器がん検診学会雑誌. 54: 248-258. 2016 (査読有)  
Mizuno S, Matsui D, Watanabe I, Ozaki E, Kuriyama N, Watanabe Y. Serologically determined gastric mucosal condition is a predictive factor for osteoporosis in Japanese men. *Dig Dis Sci* 60(7): 2063-9. 2015 (査読有)  
Horibe S, Matsuda A, Tanahashi T, Inoue J, Kawauchi S, Mizuno S, Ueno M, Takahashi K, Maeda Y, Maegouchi T, Murakami Y, Yumoto R, Nagai J, Takano M. Cisplatin resistance in human lung cancer cells is linked with dysregulation of cell cycle associated proteins. *Life Sci* 124(1): 31-40. 2015 (査読有)  
小宮山恭弘, 百木和, 羽生大記, 森敬弘, 伊藤正, 清水誠治, 水野成人. 腹部エコー上の高輝度脾を有する脂肪肝はメタボリック症候群を高頻度に併存する. 日本消化器がん検診学会雑誌 52(1): 61-69. 2014 (査読有)  
Kawauchi S, Nakamura T, Yasui H, Nishikawa C, Miki I, Inoue J, Horibe S, Hamaguchi T, Tanahashi T, Mizuno S. Intestinal and Hepatic Expression of Cytochrome P450s and mdr1a in Rats with Indomethacin-Induced Small Intestinal Ulcers. *Int J Med Sci* 11(12): 1208-1217. 2014 (査読有)  
Kawauchi S, Nakamura T, Miki I, Inoue J, Hamaguchi T, Tanahashi T, Mizuno S. Downregulation of CYP3A and P-glycoprotein in the secondary inflammatory response of mice with dextran sulfate sodium-induced colitis and its contribution to cyclosporine A blood concentrations. *J Pharmacol Sci* 124(2):180-191. 2014 (査読有)  
Ishida T, Miki I, Tanahashi T, Yagi S, Kondo Y, Inoue J, Kawauchi S, Nishiura S, Yoshida M, Maeda H, Tode C, Takeuchi A, Nakayama H, Azuma T, Mizuno S. Effect of 18 -glycyrrhetic acid and hydroxypropyl cyclodextrin complex on indomethacin-induced small intestinal injury in mice. *Eur J Pharmacol* 714(1-3): 125-131. 2013 (査読有)  
渡邊能行, 水野成人, 松川泰子, 廣畑弘, 尾崎悦子, 栗山長門. 胃癌リスク診断の臨床疫学的課題. 臨床消化器内科 28: 1097-1100. 2013 (査読無)

(学会発表)(計10件)

栗山長門, 尾崎悦子, 稲葉雅章, 堀井基行, 水野成人, 黒川正夫, 岩佐弘一, 松井大輔, 米田勇太郎, 渡邊能行. ヒト短時間睡眠下におけるレプチン-交感神経系の検討. 第17回日本骨粗鬆症学会. 2015年9月18日. 広島国際会議場(広島)

尾崎悦子, 栗山長門, 松井大輔, 渡邊功, 小山晃英, 稲葉雅章, 山田真介, 今西康雄, 水野成人, 米田勇太郎, 渡邊能行. 橈骨皮質骨厚および海綿骨骨密度と骨代謝調節因子の検討. 第17回日本骨粗鬆症学会. 2015年9月18日. 広島国際会議場(広島)

Mizuno S, Matsui D, Watanabe I, Ozaki E, Kuriyama N, Watanabe Y.

Serologically determined gastric mucosal condition is a predictive factor for bone deterioration in Japanese men. 2015 Annual meeting of the American Gastroenterological Association. May 18, 2015. Washington DC, USA

尾崎悦子, 栗山長門, 松井大輔, 渡邊功, 稲葉雅章, 三島誉史, 水野成人, 弘田真央, 米田勇太郎, 渡邊能行. 60代女性における橈骨皮質骨厚および橈骨海綿骨骨密度の脆弱要因の検討. 第16回日本骨粗鬆症学会. 2014年10月23日. 京王プラザホテル(東京)

松井大輔, 米田勇太郎, 真野功, 渡邊功, 栗山長門, 尾崎悦子, 水野成人, 大谷隆彦, 渡邊能行. 男性剣道有段者における橈骨骨密度の検討. 第16回日本骨粗鬆症学会. 2014年10月23日. 京王プラザホテル(東京)

栗山長門, 尾崎悦子, 稲葉雅章, 堀井基行, 水野成人, 黒川正夫, 岩佐弘一, 松井大輔, 米田勇太郎, 渡邊能行. 短時間睡眠者における骨量低下リスクおよび自律神経活動に関する横断的検討. 第16回日本骨粗鬆症学会. 2014年10月23日. 京王プラザホテル(東京)

Kawauchi S, Inoue J, Horibe S, Hamaguchi T, Tanahashi T, Mizuno S. Expressions of CYP3A and P-Glycoprotein Were Decreased in the Secondary Inflammatory Response of Dextran Sodium Sulfate-Induced Mice Colitis and Its Contribution to the Blood Concentration of Cyclosporine A. 2014 Annual meeting of the American Gastroenterological Association. May 4, 2014. Chicago, USA.

尾崎悦子, 栗山長門, 松井大輔, 渡邊功, 稲葉雅章, 今西康雄, 水野成人, 宮谷史太郎, 米田勇太郎, 渡邊能行. 日本人閉経女性における肥満と骨質に関する検討. 第15回日本骨粗鬆症学会. 2013年

10月11日・大阪国際会議場（大阪）  
栗山長門，堀井基行，稲葉雅章，三島誉史，水野成人，黒川正夫，岩佐弘一，山本俊郎，米田勇太郎，渡邊能行．慢性的な睡眠不足における骨量低下リスクに関する検討 第15回日本骨粗鬆症学会．2013年10月11日．大阪国際会議場（大阪）

Inoue J, Miki I, Tanahashi T, Kawauchi S, Azuma T, Mizuno S. Effect of Ghrelin on Indomethacin-Induced Small Intestinal Injury in Mice. 2013 Annual meeting of the American Gastroenterological Association. May 19, 2013. Orlando, USA

〔図書〕(計2件)

水野成人 他、日本メディカルセンター、胃がんリスクファクターとリスク診断、2014年、63

水野成人 他、南山堂、胃がんリスク検診(ABC検診)マニュアル、2014年、153

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

水野 成人 (MIZUNO, Shigeto)  
近畿大学・医学部附属病院・教授  
研究者番号：80368349

### (2) 研究分担者

渡邊 能行 (WATANABE, Yoshiyuki)  
京都府立医科大学・医学研究科・教授  
研究者番号：00191809  
栗山 長門 (KURIYAMA, Nagato)  
京都府立医科大学・医学研究科・准教授  
研究者番号：60405264  
乾 明夫 (INUI, Akio)  
鹿児島大学・医学部・教授  
研究者番号：80168418  
浅川 明弘 (ASAKAWA, Akihiro)  
鹿児島大学・医学部・准教授  
研究者番号：10452947