



## The role of metallothionein in Helicobacter pylori-positive gastric mucosa with or without early gastric cancer and the effect on its expression after eradication therapy

三谷, 年史

---

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2007-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲4062

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1004062>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名 三谷 年史  
博士の専攻分野の名称 博士（医学）  
学 位 記 番 号 博い第 1864 号  
学位授与の要 件 学位規則第 5 条第 1 項該当  
学位授与の日 付 平成 19 年 9 月 25 日

【 学位論文題目 】

The role of metallothionein in Helicobacter pylori-positive gastricmucosa with or without early gastric cancer and the effecton its expression after eradication therapy (ヘルコバクターピロリ陽性胃粘膜の癌化におけるメタロチオネインの役割と除菌によるその影響)

審 査 委 員

主 査 教 授 林 祥剛  
教 授 横野 浩一  
教 授 黒田 嘉和

**Background:** Metallothionein (MT) has been proven the relationship with various kinds of cancer and to sequester reactive oxygen species and reduce tissue damage. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is associated with the alteration of gastric epithelial cell cycle events, a condition implicated in the initiation and development of gastric cancer. This study investigates the role of MT in *H. pylori*-induced gastritis with or without early gastric cancer (ECG) and evaluates the effect on MT expression after eradication therapy.

**Materials and Methods:** The study materials consisted of 134 biopsy samples from subjects who consecutively underwent upper gastrointestinal endoscopy at the Department of Endoscopy, Kobe University Hospital, Kobe, Japan (age range: 16-84 years, mean: 52.58±16.19, male: female ratio; 61:73). Gastric biopsy samples were immunohistochemically examined for MT expression in 36 *H. pylori*-negative subjects without ECG, and 98 positive subjects with or without ECG. Real time PCR was performed in 14 antral biopsy samples with or without *H. pylori*. Severity of gastritis was also evaluated according to the updated Sydney System. In 31 successfully eradicated subjects, the above assessment was repeated for 2 consecutive years.

**Results:** MT expression was higher in *H. pylori*-negative subjects than in positive subjects ( $p<0.01$ ). Moreover in the corpus it was higher in *H. pylori*-positive subjects

without ECG compared to those with ECG ( $p<0.05$ ). MT labeling index had a negative correlation with severity of gastritis ( $p<0.01$ ). A positive correlation was shown between MT labeling index and the apoptosis: proliferation ratio ( $r=0.41$ ,  $p<0.01$ ). MT labeling index in *H. pylori*-positive subjects was gradually recovered after eradication ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** The decrease of MT expression cannot prevent tissue damage in *H. pylori*-positive gastric mucosa and lead to more severe gastritis. This phenomenon may be attributed to gastric carcinogenesis. *H. pylori* eradication increase MT expression and may reduce the risk of ECG. But only our data cannot assess the change of MT labeling index as a cause or result in gastric cancer development. Further study of gastric carcinogenesis using MT-null mice will clarify this discussion.

## 神戸大学大学院医学系研究科（博士課程）

## 要旨

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 1866 号	氏名	三谷 年史
論文題目 Title of Dissertation	<p>The role of metallothionein in <i>Helicobacter pylori</i>-positive gastric mucosa with or without early gastric cancer and the effect on its expression after eradication therapy</p> <p>ヘルコバクターピロリ陽性胃粘膜の癌化におけるメタロチオネインの役割と除菌によるその影響</p>		
審査委員 Examiner	<p>主査 林 祥因 Chief Examiner</p> <p>副査 黒田嘉和 Vice-examiner</p> <p>副査 横野浩一 Vice-examiner</p>		
審査終了日	平成 19 年 7 月 25 日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

Metallothionein は、乳癌や肺癌などいくつかの癌との関係や組織中の reactive oxygen species を減らし、組織の傷害を減らす事が報告されている。また *Helicobacter pylori* (以下 *H. pylori*) 感染が胃癌の発生に関与しているのは周知の事実である。本研究は *H. pylori* 感染後の胃粘膜における Metallothionein の発現について検討し、Gastric Carcinogenesis における Metallothionein の役割について検討した。さらに *H. pylori* 除菌治療後、Metallothionein の発現変化を継続的に評価した。

対象は神戸大学病院光学診療部で施行された内視鏡検査で得られた胃の生検検体 134 例である(年齢: 16-84 才, 平均: 52.58±16.19 才, 男女比: 61:73)。*H. pylori* 隆性 36 症例、*H. pylori* 陽性 98 症例(早期胃癌あり 51 例、なし 47 例)、前庭部及び体部の生検検体を用いて、免疫組織学的手法によって Metallothionein の発現を検討した。また 14 症例の前庭部の生検検体を用いて、RT-PCR 法により、Metallothionein の発現を検討した。胃炎の程度は、シドニーシステムにより点数化し評価した。*H. pylori* 陽性症例のうち除菌治療を行った 31 例については、除菌後 2 年間、同様の検討をおこなった。

Metallothionein の発現は、*H. pylori* 隆性症例が陽性症例より有意に高かった( $p<0.01$ )。さらに体部では、Metallothionein の発現は、*H. pylori* 隆性症例、陽性症例、胃癌症例と進むにつれ有意に低下した( $p<0.05$ )。また Metallothionein の発現は、*H. pylori* 胃炎の程度と負の相関があった( $p<0.01$ )。Apoptosis: proliferation ratio と Metallothionein の発現は、正の相関を示した( $r=0.41$ ,  $p<0.01$ )。*H. pylori* 除菌後の胃粘膜における Metallothionein の発現は、時間経過と共に改善を示し、*H. pylori* 除菌後 2-4 ヶ月の症例では、陰性粘膜に近い発現を示した( $p<0.05$ )。*H. pylori* 胃炎において Metallothionein の発現が高いほど炎症は軽く、胃粘膜での組織保護的な役割が予測された。また除菌により、Metallothionein の発現が改善し、Metallothionein が胃癌発生の危険性を押さえる一因である可能性が示された。しかしこの事を証明するためには更なる研究が望まれる。

本研究は、*H. pylori*感染胃炎と胃発癌について、Metallothioneinの働きを研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった *H. pylori*感染胃炎における Metallothioneinの胃発癌抑制機能について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。