

5-4.

血管平滑筋での PGE₂ 受容体 EP4 シグナルは免疫細胞浸潤、血管弾性線維修復機構の破綻を介し腹部大動脈瘤に関与する

(研究生：細胞生理学分野、横浜市立大学 医学部 医学研究科 循環制御医学教室、横浜市立大学 医学部 医学研究科 救急医学教室)

○廣見 太郎

(研究生：細胞生理学分野)

横山 詩子

(横浜市立大学 医学部医学研究科 免疫学教室)

黒滝 大翼、田村 智彦

(横浜市立大学 医学部医学研究科 循環制御医学教室)

Al Mamun、石川 義弘

(横浜市立大学 医学部医学研究科 救急医学教室)

竹内 一郎

(横浜市立大学 外科治療学)

益田 宗孝

(Department of Medicine, Vanderbilt University)

Breyer Richard M.

【背景】 腹部大動脈瘤 (AAA) の根本治療は外科的加療に限られ、破裂後に緊急手術となった場合の30日死亡率は28%といまだ高い。AAA増悪の分子メカニズムとしてシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)プロスタグランジン E₂ (PGE₂) による慢性炎症の関与が報告されている。我々はヒト AAA 平滑筋層で PGE₂ 受容体のサブタイプである EP4 の過剰発現を見出した。

【目的】 大動脈平滑筋細胞における過剰な EP4 シグナルと大動脈瘤発生・拡大の関係を明らかにする。

【方法】 Cre-loxP システムを使用し EP4 を平滑筋細胞特異的に過剰発現したマウス (EP4-Tg マウス) を作製し、アンジオテンシン II (AngII、1 μg/kg/min) を投与し大動脈瘤疾患モデルマウスとした。AngII 投与後の大動脈に浸潤する細胞を FACS で評価し、組織中の分子発現を免疫染色で評価した。手術時に採取したヒト AAA と EP4-Tg の大動脈から血管平滑筋細胞を初代培養し、IL-6 mRNA と上清中 IL-6、lysyl oxidase (LOX) を測定した。

【結果】 EP4-Tg マウスに AngII の投与を行うと全例 AAA の破裂で死亡した。EP4-Tg マウスの血管

平滑筋に EP4 agonist (1 μM) を投与すると IL-6 mRNA の発現量が増加した。ヒト AAA、EP4-Tg マウスから単離した平滑筋細胞に EP4 agonist を投与すると IL-6 蛋白の発現量は増加し、この増加は PKA、TAK-1、JNK、p38、NFκB 阻害薬によって抑制された。EP4-Tg マウスに AngII を4日間投与した大動脈を用いて FACS を行ったところ、血管壁への Ly6Chi inflammatory monocyte の浸潤を認めた。この免疫担当細胞では MMP-9 活性と COX-2 産生を認めた。EP4-Tg マウスに AngII と抗 IL-6 受容体抗体を同時投与すると Ly6Chi inflammatory monocyte 浸潤は抑えられ、AAA 破裂による死亡を抑制した。また、ヒト AAA、EP4-Tg マウスから単離した平滑筋細胞に EP4 agonist (1 μM) を投与すると LOX 蛋白の発現がそれぞれ減少した。さらに、AngII 投与をした EP4-Tg マウスの大動脈切片を用いて免疫染色を行うと平滑筋層で IL-6、リン酸化 TAK-1 の増加と LOX の減少を認めた。

【考察】 血管平滑筋における過剰な EP4-PKA-TAK1-NFκB シグナルは、IL-6 を介した免疫細胞の浸潤を亢進させ、MMP-9 による弾性線維の破壊、LOX の減少による壁修復機構を破綻させることで AAA を形成させることが示唆された。

6-1.

Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in middle-age in a large Japanese group in the period 2008-2018

(社会人大学院博士課程4年総合診療医学分野)

○安彦壮一郎

(東京医科大学病院総合診療科)

遠井 敬大、川上 浩平、原田 芳巳

大滝 純司、平山 陽示

(東京医科大学病院内視鏡センター)

河合 隆

Background: *Helicobacter pylori* (HP) infection is associated with the development of gastric cancer. As a prophylactic measure, HP antibody testing is sometimes used to identify asymptomatic HP-infected individuals who are then offered eradication therapy. However, the cost-effectiveness of this strategy is affected by the prevalence of HP in the population. Several studies

have shown that the prevalence of *HP* infection in Japan is decreasing ; however, no large-scale study has been conducted.

Objective : To examine the prevalence of *HP* infection in Japan in a large group.

Methods : We conducted a cross-sectional survey of 20,167 members of a Japanese health insurance association by using annual health check data for the period 2008-2018. *HP* antibody tests were offered to every member aged 35 years at the annual health checks. In 2018, the test was offered to a wider range of members. Changes in the prevalence of *HP* infection were examined by joinpoint analysis.

Results : *HP* infection rate in the 35-y/o participants significantly decreased from 16.6% (141/847) in 2008 to 10.1% (60/592) in 2018 ; APC= -4.34 ($P<0.01$). In 2018, *HP* infection rate was significantly increasing with older age ; 9.9% (58/586) in 35-y/o to 23.4% (15/64) in 65-y/o, APC=2.59 ($P<0.01$). Infection rate trends didn't show any significant inflection point in both analyses.

Conclusion : The prevalence of *HP* infection among 35-y/o Japanese individuals significantly decreased in the period 2008-2018. Further discussion about the use of mass screening for *HP* infection as a prophylactic measure against gastric cancer is needed.