

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号： 82606  
研究種目： 基盤研究(C) (一般)  
研究期間： 2015 ~ 2017  
課題番号： 15K08722  
研究課題名 (和文) 遺伝情報を活用した疾病罹患前の血漿アディポカイン濃度と大腸がん罹患リスクの検討

研究課題名 (英文) Mendelian Randomization Analysis of Pre-diagnostic Plasma Adipokine Levels and Colorectal Cancer Risk

研究代表者  
山地 太樹 (Yamaji, Taiki)  
国立研究開発法人国立がん研究センター・社会と健康研究センター・室長

研究者番号： 10466203  
交付決定額 (研究期間全体)： (直接経費) 3,700,000 円

研究成果の概要 (和文)：本研究では、遺伝情報を操作変数に用いる Mendelian Randomization (MR) 法を用いて未知・未観察の交絡による影響を調整し、疾病罹患前の血漿アディポカイン濃度と大腸がん罹患リスクとの関連を検討した。従来の疫学統計手法を用いて観察された血漿レプチン濃度と大腸がん罹患リスクとの関連は、MR 法を用いても観察されたため、未知・未観察の交絡により観察された結果でないことが示唆された。ただし、MR 法の前提条件を満たす遺伝子多型が適切に選択されていたか、今後精査する必要があると考えている。また、より確かなエビデンスとするため、他の集団において再現性を確認する必要があると考えている。

研究成果の概要 (英文)：Supported by Grant-in-Aid for Scientific Research C, this researcher conducted a Mendelian randomization analysis for the association of pre-diagnostic plasma adipokine levels with colorectal cancer risk. This researcher observed a positive association between plasma leptin levels and colorectal cancer risk after controlling for known confounding factors. Of interest, the Mendelian randomization analysis revealed that an observed association was not fully explained by unknown confounding factors. These results should be interpreted in light of several limitations of the Mendelian randomization analysis, and further studies are needed to confirm the findings of this study.

研究分野： がん疫学

キーワード： 大腸がん アディポカイン メンデルの無作為化法 コホート研究

#### 1. 研究開始当初の背景

本研究の開始当時、大腸がんの年間罹患数(2010年の全国推計値)は約12万人と胃がんに次いで2番目に多く、その予防は日本のがん対策において極めて重要な課題の一つであった。大腸がんの確立したリスク因子の一つに過体重・肥満があり、脂肪細胞から分泌される種々の生理活性物質(アディポカイン)が大腸がんの発生において重要な役割を果たしている可能性が数多くの基礎研究から報告されていた。ヒトを対象とした研究でも、血中アディポカイン濃度と大腸がんとの関連が数多く検討されていたが、ほとんどの研究は大腸がん症例の血液を罹患後に集める後ろ向きのデザインを採っており、因果の逆転(reverse causality)による影響が懸念された。因果の逆転による影響を受けにくい疾病罹患前の血液を用いた前向きの疫学研究は、本研究の開始当時、国内外に散見される程度であった。前向きの疫学研究は、因果の逆転による影響を受けにくい、観察研究であるため、未知・未観察の交絡による影響を排除できない限界点がある。未知・未観察の交絡による影響を調整する方法として、操作変数法のひとつである Mendelian Randomization 法が、本研究の開始当時から注目されていた。Mendelian Randomization 法では、両親から子に無作為に割り付けられる遺伝情報を操作変数に用いることで、あたかもランダム化比較試験のように未知・未観察を問わず交絡による影響を最小化することができるため、従来の疫学統計手法の限界点を克服する可能性を秘めている。

#### 2. 研究の目的

本研究では、遺伝情報を操作変数に用いる Mendelian Randomization 法を活用して未知・未観察の交絡による影響を調整し、疾病罹患前の血漿アディポカイン濃度と大腸がん罹患リスクとの関連を検討することを目的とする。

#### 3. 研究の方法

本研究は、全国11か所の保健所管内に在住する40歳から69歳の地域住民約14万人を対象に1990年から追跡調査を行っている「多目的コホート研究(JPHC study)」(研究代表者:津金昌一郎)において、既に収集されている疾病罹患前の情報および試料を利用して行うコホート内症例対照研究である。

本研究の大腸がん症例は、「多目的コホート研究(JPHC study)」の対象者のうち、ベースライン調査時のアンケート情報と血漿およびパフィーコート検体が利用できるサブコホート(約34,000人)から観察された359名である。本研究の正常対照

は、大腸がん症例と性・年齢・採血日・絶食時間・保健所地域等でマッチングされ、症例が観察された約34,000人のコホートから無作為に選ばれた718名である。

三年度にわたる研究期間のうち、第一年度から第二年度にかけて、Mendelian Randomization 法を適用するために必要な遺伝情報をベースライン調査時のDNA検体から抽出した。また、研究第一年度中に、Mendelian Randomization 法を適用しないで、疾病罹患前の血漿アディポカイン濃度と大腸がん罹患リスクとの関連を検討し、研究第二年度以降に行う Mendelian Randomization 法を適用した検討の準備をした。研究第二年度以降は、Mendelian Randomization 法を適用して、疾病罹患前の血漿アディポカイン濃度と大腸がん罹患リスクとの関連を検討した。

#### 4. 研究成果

研究第一年度:

Mendelian Randomization 法を適用するために必要なゲノム網羅的な遺伝情報を多目的コホート研究のベースライン調査時に収集したDNA検体から抽出した。また、Mendelian Randomization 法を適用しないで、疾病罹患前の血漿アディポカイン濃度と大腸がん罹患リスクとの関連を検討した。性・年齢に加え、喫煙・飲酒・運動習慣などの既知の交絡要因による影響を調整した解析から、血漿レプチン濃度と大腸がん罹患リスクとの間に統計学的有意な正の関連( $p=0.04$ )を、血漿アディポネクチン濃度と大腸がん罹患リスクとの間に統計学的に境界域の負の関連( $p=0.10$ )を観察した。肥満の指標である Body Mass Index でさらに調整したところ、血漿レプチン濃度で見られた統計学的有意な関連も統計学的に境界域の関連( $p=0.15$ )となってしまった。しかし、対照群の血漿レプチン濃度をもとに5等分位にした解析では、第一5等分位(最低分位)の群を対照に、第五5等分位(最高分位)の群で統計学的有意に大腸がん罹患リスク(オッズ比 $=1.77$ 、95%信頼区間 $:1.01-3.16$ )が上昇していることを観察した。

研究第二年度:

前年度に続き、Mendelian Randomization 法を適用するために必要なゲノム網羅的な遺伝情報を多目的コホート研究のベースライン調査時に収集したDNA検体から抽出した。また、前年度に Mendelian Randomization 法を適用しないで、疾病罹患前の血漿アディポカイン濃度と大腸がん罹患リスクとの関連を検討した結果、血漿レプチン濃度と大腸がん罹患リスクとの間に統計学的有意な正の関連を観察したため、血漿レプチン濃度を中心に研究を

推進していくこととした。その過程で、近年のゲノム網羅的関連解析の結果、血中レプチン濃度との関連が示唆されている *FTO* 遺伝子に見られる 8 つの遺伝子多型と大腸がん罹患リスクとの関連を検討した。Hardy-Weinberg equilibrium を満たした 7 つの遺伝子多型 (rs1421085, rs1558902, rs1121980, rs8050136, rs3751812, rs9939609, rs9941349) のうち rs1121980 を除く 6 つの遺伝子多型で統計学的有意な関連 ( $p < 0.05$ ) が見られた。特に顕著な関連が見られた rs9939609 では、A アレルの保因者が、A アレルの非保因者と比較し、大腸がんのリスクが約 35% (95%信頼区間: 1-82%) 上昇していた。大腸がん罹患リスクが上昇していた 6 つの遺伝子型は、血中レプチン濃度が上昇すると考えられている遺伝子型と一致していた。血中レプチン濃度と相関することが知られている Body Mass Index で調整したところ、*FTO* 遺伝子に見られる遺伝子多型と大腸がん罹患リスクとの関連が更に強まったことは、大変興味深い知見である。

研究第三年度:

前年度までの成果を活用しながら、Mendelian Randomization 法を用いて未知・未観察の交絡による影響を調整した疾病罹患前の血漿レプチン濃度と大腸がん罹患リスクとの関連を検討した。まず、*FTO* 遺伝子だけでなく、近年のゲノム網羅的関連解析から血漿レプチン濃度との関連が示唆されている *GCKR*, *COBLL1*, *CCNL1*, *LEP*, *SLC32A1* 等の遺伝子から複数の遺伝子多型を選択し、大腸がんとの関連を検討した。Mendelian Randomization 法を適用して求められた血漿レプチン濃度と大腸がんとの関連が統計学的有意 ( $p < 0.05$ ) だったことから、Mendelian Randomization 法を適用しないで観察された、疾病罹患前の血漿レプチン濃度と大腸がん罹患リスクとの関連を検討した結果は、未知・未観察の交絡により観察されたものではないことが示唆された。ただし、95%信頼区間の幅が相当に広がったため、Mendelian Randomization 法的前提条件を満たす遺伝子多型が適切に選択されていたか、精査する必要があると考えている。同様に、Mendelian Randomization 法を用いて未知・未観察の交絡による影響を調整した疾病罹患前の血漿アディポネクチン濃度と大腸がん罹患リスクとの関連するため、近年のゲノム網羅的関連解析から血漿アディポネクチン濃度との関連が示唆されている *ADIPOQ*, *ARL15*, *GPR109A*, *CDH13*, *PEPD* 等の遺伝子を中心に複数の遺伝子多型を選択し、現在 Mendelian Randomization 法による解析を進めている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

Budhathoki S, Hidaka A, **Yamaji T**, Sawada N, Tanaka-Mizuno S, Kuchiba A, Charvat H, Goto A, Kojima S, Sudo N, Shimazu T, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S, Iwasaki M. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of total and site specific cancers in Japanese population: large case-cohort study within Japan Public Health Center-based Prospective Study cohort. *BMJ*. (査読有) 2018;360:k671. doi: 10.1136/bmj.k671.

Kigawa N, Budhathoki S, **Yamaji T**, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S. Association of plasma C-reactive protein level with the prevalence of colorectal adenoma: the Colorectal Adenoma Study in Tokyo. *Sci Rep*. (査読有) 2017;7:4456. doi: 10.1038/s41598-017-04780-9.

Budhathoki S, Iwasaki M, **Yamaji T**, Yamamoto H, Kato Y, Tsugane S. Association of plasma concentrations of branched-chain amino acids with risk of colorectal adenoma in a large Japanese population. *Ann Oncol*. (査読有) 2017;28:818-823. doi: 10.1093/annonc/mdw680.

Svensson T, **Yamaji T**, Budhathoki S, Hidaka A, Iwasaki M, Sawada N, Inoue M, Sasazuki S, Shimazu T, Tsugane S. Alcohol consumption, genetic variants in the alcohol- and folate metabolic pathways and colorectal cancer risk: the JPHC Study. *Scientific Reports* (査読有) 2016; 6: 36607. DOI: 10.1038/srep 36607.

Budhathoki S, **Yamaji T**, Iwasaki M, Sawada N, Shimazu T, Sasazuki S, Yoshida T, Tsugane S. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and the Risk of Colorectal Cancer: A Nested Case-Control Study. *PLoS One* (査読有) 2016; 11: e0164648. DOI: 10.1371/journal.pone.0164648.

〔学会発表〕(計 1 件)

**山地 太樹**, 生活習慣情報にバイオマーカー情報を加えたがんリスク予測モデルの構築, 第 76 回日本癌学会 (招待講演), 2017 年.

〔その他〕

ホームページ等:

<http://epi.ncc.go.jp/jphc/index.html>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

山地 太樹 (YAMAJI TAIKI)

国立研究開発法人国立がん研究センター・  
社会と健康研究センター・疫学研究部室長

研究者番号：10466203