

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：83901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19236

研究課題名(和文) 遺伝子情報を用いたコーヒーによる大腸癌予防効果の疫学的解明

研究課題名(英文) Epidemiological elucidation for preventive effects of coffee on colorectal cancer using genetic information

研究代表者

中川 弘子(Nakagawa, Hiroko)

愛知県がんセンター(研究所)・疫学・予防部・主任研究員

研究者番号：70738608

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：大腸がんは2012年がん罹患統計にて2位の罹患率のがんである。我々は身近な嗜好飲料であるコーヒーが大腸がん予防に有用であるか探索を行った。大腸がん患者2696名、健常者13480名にて、コーヒー摂取と大腸がん罹患リスクを測定した結果、コーヒーを1日1杯未満、1-2杯、3杯以上飲む群では、大腸がんに罹る割合がそれぞれ12%、10%、22%低く、特に左側結腸で強い関連を観察した。コーヒー摂取が大腸がん予防に有用というエビデンス確立に貢献することができた。さらに我々は、日本人のコーヒー摂取行動に影響を与える遺伝子要因は、12番染色体に長腕領域(12q24)に存在することを初めて明らかとした。

研究成果の概要(英文)：Conclusive evidence to prove a protective effect of coffee against colorectal cancer (CRC) risk is still lacking. We examined the association between coffee consumption and CRC risk using 2696 CRC cases and 13,480 non-cancer outpatients as controls. Overall, compared to non-drinkers, ORs of less than 1 cup/day, 1-2 cups/day and 3 or more cups/day for CRC were 0.88 (95%CI:0.77-1.00), 0.90 (95%CI:0.80-1.01) and 0.78 (95%CI:0.65-0.92), respectively (trend-P=0.009). Subsite-specific analysis revealed a significant inverse linear trend between coffee consumption and distal colon cancer (P-trend=0.048). These findings suggest that coffee consumption might impact the prevention of CRC, especially distal colon cancer. Furthermore, we also conducted a genome-wide association study for 11,261 participants to identify common genetic variations that affect coffee consumption in a Japanese population. We discovered that the 12q24.12-13 locus is associated with coffee consumption among the Japanese.

研究分野：医歯薬学

キーワード：コーヒー摂取 大腸がん 遺伝子多型 ゲノムワイド関連解析

1. 研究開始当初の背景

最新の統計データによると日本人のがんの中で、大腸がん罹患に男女ともに第二位に多いがんである。日本人における大腸がん予防は極めて重要な課題である。

コーヒーは身近な嗜好品であり緑茶に次いで二番目に広く飲用されているが、2005年以降日本人を初めとした世界各国の疫学研究において、コーヒー摂取量と肝がん、大腸がん、膵がん、子宮体がんの発症率低下との有意な関連が報告された。特に大腸がんにおける疫学研究では、2007年に発表された日本人女性5万人のコホート調査で、コーヒーをほとんど飲まない人に比べ、1日に3杯以上飲む人では、結腸がんの発症リスクは0.44倍と報告された。一方、2014年に発表された日本人約6万人を対象としたコホート調査において、1日に1杯未満の人に比べ4杯以上飲む男性の大腸がんの発症リスクは1.79倍と報告され、日本人における大腸がんリスクにおけるコーヒーの効果は、いまだに確立されていない。

近年欧米では、ゲノムワイド関連解析(GWAS)による全遺伝子情報を網羅的に測定する方法により、コーヒー摂取行動に関連するCYP1A1, CYP1A2, NRCAM, AHR等の遺伝子多型が報告された。しかしながら、日本を含めアジアではそれらの研究は未だに行われていない。人種や民族によって遺伝子多型のアレル頻度や連鎖不平衡が異なるため、日本人独自のコーヒー摂取行動関連遺伝子多型の同定が必要である。欧米のGWASで同定された遺伝子多型の中でCYP1A2は、カフェイン代謝にも関わる酵素であるが、この遺伝子上の多型と大腸がんリスクとの関連が日本人集団の研究を含めた欧米の先行研究より報告されている。このことは該当遺伝子多型がコーヒー摂取と大腸がんリスク低下の関連において交絡因子であった可能性が否定できない。次に、我々の所属するグループでは、アルコール代謝酵素の遺伝子多型、飲酒、食道がんリスクに関する研究で、アルコール代謝酵素遺伝子多型が、食道がんの独立したリスク要因であるとともに、飲酒と食道がんリスクとの関連を修飾することを見いだしているが、同様にコーヒー摂取行動関連遺伝子多型がコーヒーと大腸がんリスクとの関連を修飾している可能性もある。しかしながら、コーヒー摂取関連遺伝子多型、コーヒー摂取、大腸がんリスクの関連について、これらを一元的に評価した研究は皆無である。

2. 研究の目的

本研究では、コーヒー摂取と大腸がん発症リスクについて日本最大級の症例対照研究を行う、日本人において初めてとなるコーヒー摂取関連する遺伝子多型をGWASより

特定する、コーヒー摂取行動関連遺伝子多型、コーヒー、大腸がんリスクとの関連を一元的に評価し、遺伝子的な個人差を考慮した上でのコーヒー摂取による大腸がん予防効果を解明する。

3. 研究の方法

1. コーヒー摂取と大腸がん発症リスクとの関連を評価する症例対照研究

(1) 対象: 愛知県がんセンター病院疫学プログラム(HERPACC)への参加者を対象とした2つの症例対照研究[HERPACC-I(1988-2000年)とII(2001-2005年)]を実施した。対象は、大腸がん症例2696名と性・年齢を1:5でマッチさせた同期間に参加した対照コントロール13480名であり、HERPACC-Iの大腸がん症例1867名と非がん症例9335名、及び、HERPACC-IIの大腸がん症例829名と非がん症例4145名である。大腸がんを右側結腸がん(回盲~脾湾曲部 ICD-10th: C18.0-C18.5)、左側結腸がん(下行結腸~S状結腸 C18.6,C18.7)、直腸がん(C19.9,C20.9)の3部位に分けた。

(2) 統計解析: 各々の研究において、コーヒー摂取と大腸がんリスクの関連を、飲酒、喫煙、肥満、運動習慣、大腸がん家族歴等を調整因子とした条件付きロジスティックモデルを用い、コーヒー非摂取群と比べ、コーヒー摂取群のオッズ比を算出した。さらに、Fixed-effects modelによるメタ解析法により、統合オッズ比を算出した。解析にはSTATAを用いた。

2. コーヒー摂取行動に関するゲノムワイド関連解析(GWAS)

対象: 日本他施設共同コホート研究(J-MICC研究)に2004-2012年に参加した35歳から69歳の健常者11,261人

(1) Discovery stage: J-MICC研究参加者のDNAの全ゲノムスキャンデータを元に、コーヒー摂取行動に関連する遺伝子座を同定する。

対象: J-MICC研究に参加した35歳から69歳の健常者6,312人

方法: すべての対象者に対して、DNA検体の他、コーヒー摂取状況や総カロリー摂取量、飲酒、喫煙、肥満、運動習慣、大腸癌の家族歴等の疫学データを保持するJ-MICC研究のがん支援活動を通じて、対象者の全ゲノムスキャンデータ、疫学情報の提供を受ける。全ゲノムスキャンは、イルミナ社のゲノムワイド解析用SNPチップ(human Omni Express Exome)(約100万SNPを測定)により既に行われている。コーヒー摂取情報は自己記入式質問紙で得られ、1日のコーヒー摂取カップ数を算出した。

統計解析：コーヒー摂取量をアウトカムとして、コーヒー摂取行動に関連する遺伝子座の同定を、性・年齢を調整したロジスティック回帰モデルを用いて行う。GWAS データ解析には、PLINK や R などの解析ソフトを用いる。

(2) Replication Stage: Discovery stage にて同定された遺伝子多型について、他の独立したサンプルで再現性を確認する。

対象：J-MICC 研究に参加した 35 歳から 69 歳の健常者 4,949 人。

方法：(1) Discovery Stage 方法と同様。

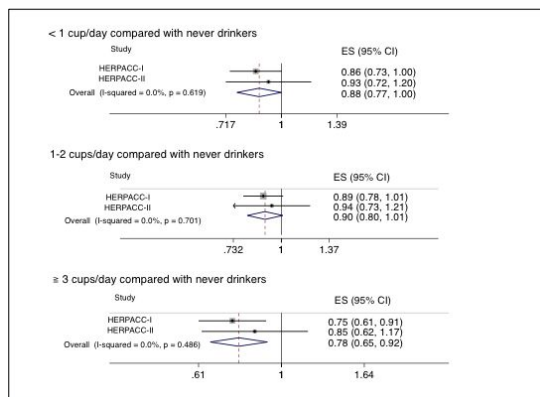
統計解析：コーヒー摂取量をアウトカムとして、コーヒー摂取行動に関連する遺伝子座の同定を、性・年齢を調整したロジスティック回帰モデルを用いて行う。

4. 研究成果

1. コーヒー摂取と大腸がん発症リスクとの関連を評価する症例対照研究

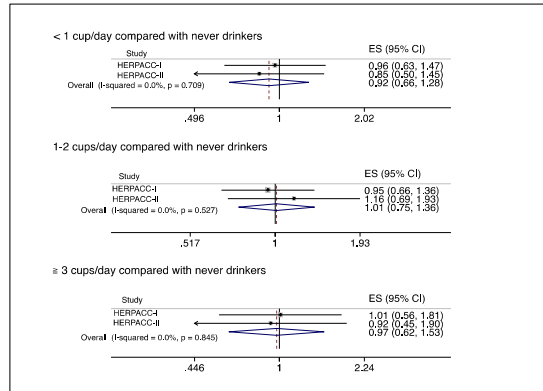
コーヒー非摂取群と比べ、コーヒー摂取群(1日に1杯未満、1-2杯、3杯以上)のオッズ比は、HERPACC-I ではそれぞれ 0.86(95%CI:0.73-1.00)、0.89(0.78-1.01)、0.75 (0.61-0.91)(傾向性 $P=0.009$)、HERPACC-II では 0.93(0.72-1.20)、0.94(0.74-1.21)、0.86(0.63-1.19)(傾向性 $P=0.482$)であり、メタ解析による統合オッズ比は、それぞれ 0.88(95%CI:0.77-1.00)、0.90(0.80-1.01)、0.78(0.65-0.92)、傾向性 $p=0.009$ であった(図1)。

< 図 1 コーヒー摂取頻度と大腸がん発症リスク >

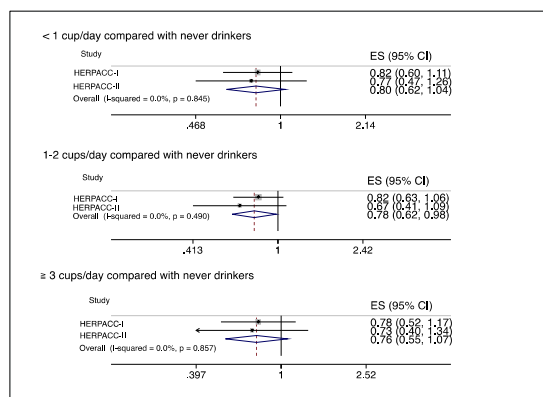


部位別リスクについて同様に評価したところ(図2-4)、コーヒーを非摂取群と比べ、3杯以上/日飲む群の統合オッズ比は、右側結腸、左側結腸、直腸でそれぞれ 0.97(95%CI:0.62-1.53)、0.76(0.55-1.07)、0.77(0.55-1.07)で、傾向性 p 値はそれぞれ、0.833、0.048、0.068 と、特に左側結腸で有意な関連がみられた。

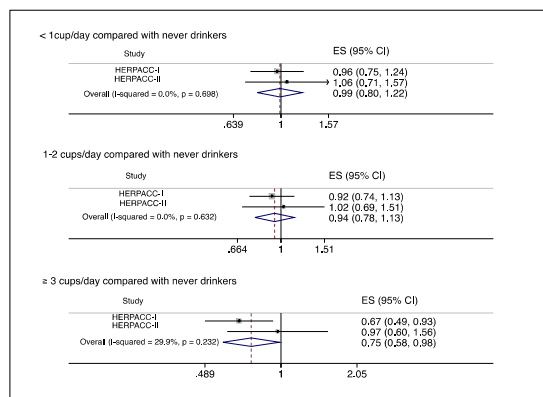
< 図 2 コーヒー摂取頻度と右側結腸がん発症リスク >



< 図 3 コーヒー摂取頻度と左側結腸がん発症リスク >



< 図 4 コーヒー摂取頻度と直腸がん発症リスク >

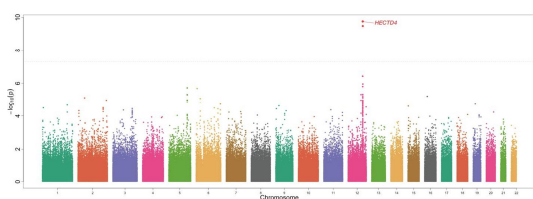


2. コーヒー摂取行動に関するゲノムワイド関連解析研究

これまでの欧米でのコーヒー摂取に関する GWAS において、17 つの遺伝子多型(SNPs)が報告されているが、その中でも rs1260326, rs4410790, rs6968554, rs17685 and rs6265 が今回の日本集団においてコーヒー摂取行動と関連があるという再現性が確認された。Discovery Stage において、染色体 12q24.12-13 領域に存在する、rs2074356 や

rs671 等の 17 つの遺伝子多型 (SNPs) が、有意にコーヒー摂取との関連が認められた ($P < 5 \times 10^{-8}$)。Replication Stage においては、rs11066150 以外の 16 つの SNPs との関連が確認された。一番強い関連は HECTD4 遺伝子のイントロに存在する rs2074356 であり、A アレルは有意にコーヒー摂取と関連が認められ ($\beta = 0.201$, $P = 1.8 \times 10^{-11}$)、アレル数が 1 つ増えることにコーヒー摂取量が 0.20 カップ/日増加するという効果があった。rs671 はアルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) 遺伝子に存在する遺伝子多型である。これら 16 つの SNPs は強い連鎖不平衡にあり、12q24.12-13 領域がコーヒー摂取行動に関連することを初めて日本人において見出すことができた。

< 図 1 コーヒー摂取行動遺伝子多型のゲノムワイド関連解析のマンハッタンプロット >



赤い水平線はゲノムワイド有意水準 (5×10^{-8}) を示す。縦軸は SNP の $-\log_{10}(P \text{ 値})$ 、横軸は染色体の位置を示す。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Hiroko S Nakagawa, Hidemi Ito, Satoyo Hosono, Isao Oze, Hideo Tanaka, Keitaro Matsuo. Coffee consumption and the risk of colorectal cancer by anatomical subsite in Japan: Results from the HERPACC studies. *International Journal of Cancer*. 2017. 査読有
DOI: 10.1002/ijc.30746

Hiroko Nakagawa, Hidemi Ito, Satoyo Hosono, Isao Oze, Haruo Mikami, Masakazu Hattori, Yoshikazu Nishino, Hiromi Sugiyama, Kayo Nakata and Hideo Tanaka. Changes in trends in colorectal cancer incidence rate by anatomic site between 1978 and 2004 in Japan. *European Journal of Cancer Prevention*. 2016. 査読有
DOI: 10.1097/CEJ.000000000000255

〔総説〕(計 1 件)

中川弘子, 伊藤秀美, 田中英夫: 総説「なぜ日本人の大腸がん罹患率は 1990 年代に増加傾向が止まったのか?」 *JACR Monograph No. 22*. 日本がん登録全国協議会. JACR モノグラム編集委員編. 2016, P3-11. 査読有

〔学会発表〕(計 9 件)

中川弘子, 伊藤秀美, 松田智大, 田中英夫. 地域がん登録データを用いた結腸がん原発部位別の生命予後の分析. 第 27 回日本疫学会, ベルクラシック甲府, 甲府, 2017. 1 月 25-27 日. (ポスター)

中川弘子, 伊藤秀美, 細野覚代, 尾瀬功, 三上春夫, 服部 昌和, 西野善一, 杉山裕美, 中田佳世, 田中英夫. Changing Trends in Colorectal Cancer Incidence by Anatomic Site in Japan from 1978 to 2004. The 36th International Association of Cancer Registries Annual Conference, Kenzi Farah Hotel, マラケシュ (モロッコ), 2016. 10 月 19-21 日. (口頭発表)

中川弘子, 伊藤秀美, 松田智大, 田中英夫. Cancer Prevalence in Aichi, Japan in 2012: Estimates Based on Incidence and Survival Data from Population-based Cancer Registries. 第 75 回日本癌学会学術総会, パシフィコ横浜, 横浜, 2016. 10 月 6-8 日. (ポスター)

中川弘子, 伊藤秀美, 松田智大, 山口通代, 小井手佳代子, 近藤良伸, 田中英夫. 愛知県における 2012 年の肝がん有病数の推計. がん予防学術大会, 名古屋大学, 名古屋, 2016. 7 月 1-2 日. (ポスター)

中川弘子, 伊藤秀美, 松田智大, 山口通代, 小井手佳代子, 近藤良伸, 田中英夫. 愛知県における 2012 年のがん有病数の推計. 日本がん登録協議会第 25 回学術集会, 石川県女性センター, 金沢, 2016. 6 月 2-3 日. (ポスター)

中川弘子, 伊藤秀美, 細野覚代, 尾瀬功, 三上春夫, 服部 昌和, 西野善一, 杉山裕美, 中田佳世, 田中英夫. Changes in trends in colorectal cancer incidence rate by anatomic site between 1978 and 2004 in Japan. American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2016, Ernest N. Morial Convention Center, ニューオーリンズ (アメリカ合衆国), 2016. 4 月 16-20 日. (ポスター)

中川弘子, 伊藤秀美, 細野覚代, 尾瀬功, 松尾恵太郎, 田中英夫. Coffee consumption and the risk of colorectal cancer: a pooled analysis from two case-control studies in Japan. 第 26 回日本疫学会学術総会, 米子コンベンションセンター, 米子, 2016. 1 月 21-23 日. (ポスター)

中川弘子, 伊藤秀美, 細野覚代, 尾瀬功, 三上春夫, 服部 昌和, 西野善一, 中田佳世, 杉山裕美, 田中英夫. Trends in colorectal

cancer incidence rate by anatomic site between 1975 and 2004 in Japan. 第74回日本癌学会学術総会, 名古屋国際会議場, 名古屋, 2015. 10月8-10日.(ポスター)

中川弘子、伊藤秀美、細野覚代、尾瀬功、三上春夫、服部 昌和、西野善一、中田佳世、杉山裕美、田中英夫. 日本人における大腸がんの部位別罹患率の経年変化の検討：1975年～2004年. 地域がん登録協議会 第24回学術集会, 前橋テルサ, 前橋, 2015. 6月10-11.(ポスター)

〔図書〕(計1件)

中川弘子：「がんは増えているのか？減っているのか？-大腸がん-」 *JACR Monograph Supplement No.2* 日本がん登録全国協議会. JACR モノグラム編集委員編. 2016, P30-51. 査読有

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部
<https://www.pref.aichi.jp/cancer-center/ri/01bumon/01ekigaku/421-01-01.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中川 弘子 (NAKAGAWA, Hiroko)

愛知県がんセンター(研究所)・疫学・予防部・主任研究員

研究者番号：70738608

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()