

平成21年 4月30日現在

研究種目：若手研究 (B)  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19790420  
 研究課題名 (和文) 非小細胞肺癌における EGFR 遺伝子変異とリスク要因に関する分子疫学的検討  
 研究課題名 (英文) Molecular epidemiologic evaluation of EGFR mutation and risk factors in non-small-cell lung cancer.  
 研究代表者  
 松尾 恵太郎 (MATSUO KEITARO)  
 愛知県がんセンター (研究所)・疫学・予防部・室長  
 研究者番号：80393122

## 研究成果の概要：

非小細胞肺癌 (NSCLC) において、上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子異常の有無により、NSCLC 患者の背景因子・臨床上的特徴が異なる。EGFR 遺伝子異常の有無により、がん罹患リスク要因が異なるか否かを症例対照研究により検証した。353名のNSCLC症例と、1765名の非がん対照者を研究対象とし、半定量的食物摂取頻度調査による各種食品群の推定摂取量とリスクの関連を検討した。

EGFR 遺伝子変異のないNSCLCでは、緑黄色野菜が防御要因、果物も同傾向を示した。これはEGFR遺伝子変異の無いNSCLCが喫煙によるリスク上昇を認める点と合致した。一方EGFR遺伝子変異の伴うNSCLCでは、豆類摂取が予防的な傾向を示した。既報研究において、この種類のNSCLCはエストロゲン曝露の代替指標と正の相関を示していたことを考えると、乳がんなどのような、エストロゲンとの関連が示唆された。しかしながら、エストロゲン代謝関連遺伝子の遺伝子多型との関連では著明な関連は認められず、喫煙と関連が報告されているCYP1A1遺伝子多型がEGFR変異のないNSCLCにおいてのみ頻度上昇を認めた。

今後更に詳細な検討を行い、NSCLCの背後にあるメカニズムに影響を与える環境・遺伝的因子の検討を行う必要がある。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	0	1,800,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	420,000	3,620,000

研究分野：医歯薬類

科研費の分科・細目：衛生学

キーワード：肺癌、Epidermal Growth Factor、危険因子、予防因子、症例対照研究

#### 1. 研究開始当初の背景

非小細胞肺癌(NSCLC)において、上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子異常の有無により、NSCLC患者の背景因子・臨床上的特徴が異なることが報告され、注目を浴びている。

我々は本研究を実施する以前に、EGFR変異を伴わないNSCLCは喫煙によるリスク上昇が大きく、また、EGFR変異を伴うNSCLCでは、女性ホルモン関連因子の影響が強いことを報告しており(Matsuo et al. *Cancer Sci* 2007)、EGFR変異の有無により分類されるNSCLCがその他のリスク要因に関しても異なるという仮説を持っていた。

#### 2. 研究の目的

本研究では、EGFR変異の有無により、喫煙以外、特に食生活による影響の有無を検討することを目標とした。

#### 3. 研究の方法

本研究は、愛知県がんセンターで実施している大規模病院疫学研究システムを用いて実施した。まず、2001-2005年に同システムに参加し、かつNSCLCとの診断を受け、しかもEGFR遺伝子変異の有無を検討された353名の症例と、同システムに参加し、同期間に非がんであることが判明した性、年齢適合の1765名を用いた症例対照研究を実施した。関連を検討する食物は、豆類、肉類、魚類、魚以外の魚介類、緑黄色野菜、緑黄色野菜以外の野菜、果物摂取とし、これらの情報は、半定量的食物摂取頻度調査票に基づいて行われた。関連の指標はオッズ比とその95%信頼区間を用いた。

#### 4. 研究成果

*EGFRmut* NSCLCにおいて、豆類摂取が最小摂取群に対し、中等量、大量摂取群の性、年齢、喫煙量調整オッズ比は、0.79(95%信頼区間: 0.50-1.27)、0.56(0.34-0.93)、傾向 $p=0.023$ と有意に予防的であることが示された。一方、この傾向は*EGFRwt* NSCLCでは認められなかった。

その他の食物の影響に関しては、*EGFRwt* NSCLCは、緑黄色野菜摂取、果物摂取が予防傾向を示したが、*EGFRmut* NSCLCでは認められなかった。肉類、魚類、魚介類摂取との明確な関連は、EGFR遺伝子変異の有無に関らず認められなかった。

以上より、EGFR遺伝子変異の伴うNSCLCでは豆類に含有されている成分が、その形成過程で何らかの影響を与えていることを示唆さ

れた。

#### 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)

①Matsuo K et al. Soy consumption reduces the risk of non-small-cell lung cancers with epidermal growth factor receptor mutations among Japanese. *Cancer Sci* 2008;99:1202-1208.

②Bell DW, Brannigan BW, Matsuo K et al. Increased prevalence of EGFR-mutant lung cancer in women and in East Asian populations: analysis of estrogen-related polymorphisms. *Clin Cancer Res* 2008;14:4079-4084.

[学会発表] (計 3 件)

①Matsuo K et al. Lung Cancer: Different risk factors for adenocarcinoma with or without EGFR mutation. UICC World Cancer Congress, 2008 Aug, Geneva, Switzerland

②Matsuo K et al. Impact of smoking on lung adenocarcinoma risk differs by EGFR mutational status. Asian Pacific Cancer Congress 2007, Tehera, Iran

③松尾恵太郎 等。EGFR 遺伝子変異の有無により非小細胞癌リスクに対する食物の影響は異なる 日本疫学会総会 2008, 東京

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

特記事項無し

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

松尾 恵太郎 (MATSUO KEITARO)  
愛知県がんセンター (研究所)・  
疫学・予防部・室長  
研究者番号: 80393122

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

なし