

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：83901

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K19425

研究課題名（和文）ALDH2遺伝子多型の飲酒関連がん発がんリスク：媒介分析による評価

研究課題名（英文）Genetic contribution of ALDH2 rs671 in alcohol-related carcinogenesis: an evaluation by mediation analysis

研究代表者

小柳 友理子 (Koyanagi, Yuriko)

愛知県がんセンター（研究所）・がん情報・対策研究分野・主任研究員

研究者番号：60825727

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：2型アセトアルデヒド脱水素酵素（ALDH2）遺伝子のrs671多型（G>A）のAアレルは、飲酒行動の抑制を介し、発がんリスク低下に関与する。一方で、Aアレルは、発がん物質の蓄積にも寄与し、直接的な発がん効果をもつ。我々は飲酒行動を中間因子とする媒介分析を消化管がんの症例対照研究に適用し、Aアレルが、臓器特異的なアセトアルデヒド曝露量増加による発がん促進効果と、臓器横断的な飲酒行動の抑制を介した保護的効果をもつことを明らかにした。同様の検討を膵臓がん症例対照研究で行い、既知または未知のALDH2基質の代謝障害を通じて、Aアレルが膵臓がん発がんに寄与する可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究のように、曝露（rs671多型のAアレル）とアウトカム（発がん）との間に中間因子（飲酒行動）が介在するモデルが想定される場合、媒介分析は曝露とアウトカムの間のメカニズムを明らかにするための一助となる優れた解析手法であり、疫学研究において従来よりも更に踏み込んだ議論ができるようになることと期待される。

研究成果の概要（英文）：A genetic variant on aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) rs671 (G>A) confers a protective effect against alcohol induced carcinogenesis through an indirect pathway mediated by decreased alcohol consumption. Conversely, this variant also contributes to the accumulation of carcinogenic agents, resulting in a direct carcinogenic effect. We used mediation analysis to successfully decompose the total effect of the rs671 A allele on digestive tract cancer risk into direct and indirect effects and determined the site specific impact of the carcinogenic direct effect as well as the site agnostic impact of the protective indirect effect. A pancreatic cancer case-control study using mediation analysis revealed the potential contribution of the rs671 A allele to pancreatic carcinogenesis through impaired metabolism of known or unknown ALDH2 substrates. Mediation analysis enabled us to shed new light on the mechanisms underlying the observed associations from the epidemiological point of view.

研究分野：がん疫学、分子疫学

キーワード：飲酒 ALDH2 がん 媒介分析 ALDH2遺伝子多型 飲酒関連がん

## 1. 研究開始当初の背景

飲酒による発がんメカニズムは多岐に渡るが、エタノールの代謝産物であるアセトアルデヒドによる DNA 損傷はその主要なもので、アセトアルデヒドは Group1 の発がん物質に分類されている。アセ

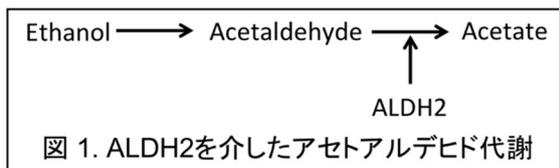


図 1. ALDH2を介したアセトアルデヒド代謝

トアルデヒドは主に Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2)により代謝されるが(図1)、この酵素をコードする *ALDH2* 遺伝子には表現型と関連する多型(rs671, c.1510G>A [p.Glu504Lys])が存在し、世界では約 5.6 億人、日本では約半数が A アレル保有者である。

*ALDH2*の代謝活性はヘテロ接合体(GA)では低下し、変異型ホモ接合体(AA)ではほぼ消失することが分かっており、A アレル保有者は飲酒によるアセトアルデヒド曝露量の上昇に伴い、種々のがんリスクが上昇することが知られている。一方で、rs671 A アレル保有者は非保有者(GG)と比べて飲酒習慣がつきにくいことも分かっており、A アレルは飲酒行動抑制による発がんリスクの低下にも関連する。

世界がん研究基金(World Cancer Research Fund)の分類では、飲酒との関連が確実ながんとして、頭頸部がん、食道がん、大腸がんなどがあげられ、飲酒との関連が示唆されるがんとして、胃がんや膵がんなどがあげられている。この内、頭頸部がんと食道がんに関しては複数の疫学研究で *ALDH2* rs671 遺伝子多型と飲酒との間の「遺伝子・環境要因交互作用」、つまり、A アレル保有者の多量飲酒による顕著なリスク上昇が示されており、飲酒に関連するアセトアルデヒドの発がんへの関与が示されている。しかし、他の飲酒関連がんでは、大腸がんなど飲酒に関連したアセトアルデヒドの発がんへの関与が生物学的に示唆されているがん種はあるものの、疫学的な裏付けには至っていない。その原因として、rs671 多型の A アレルによる飲酒回避行動を介した発がんリスクへの予防的効果が介在しているために、*ALDH2* を介したアセトアルデヒド代謝の発がんへの直接的関与を正確に評価できていない可能性が考えられた。

## 2. 研究の目的

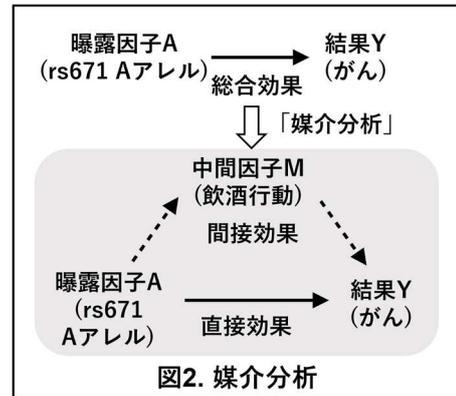
本研究の目的は、rs671 多型の A アレルのアセトアルデヒド曝露量増加により発がんリスクを上昇させる効果(直接効果)と、飲酒行動の抑制により発がんリスクを低下させる効果(間接効果)という 2 つの相反する効果を区別し評価可能な媒介分析を用いて、頭頸部・食道がん以外の飲酒関連がん、*ALDH2* によるアセトアルデヒド代謝が直接関連するかを解明することである。さらに、頭頸部、食道、胃、小腸及び大腸がんは消化管がんとして臓器横断的な検討を行うことで、各消化管がんにおける rs671 多型の直接的及び飲酒行動を介した間接的な発がんへの効果を網羅的に定量化する。

## 3. 研究の方法

愛知県がんセンターにおける大規模病院疫学研究(Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center: HERPACC)の第二期研究(HERPACC-2 研究:2001~2005年)と第三期研究(HERPACC-3 研究:2005~2013年)の参加者から対象者を抽出し、(1)消化管がん症例対照研究と(2)膵臓がん症例対象研究を行った。飲酒・喫煙、食事、運動などの生活習慣の情報は、研究参加同意取得後に自記式質問票により収集した。rs671 の遺伝子型は TaqMan 法による遺伝子多型測定システム(7500 Real-Time PCR system, Thermo Fisher Scientific)により同定された。

飲酒とがんとの関連は、条件付きロジスティック回帰モデルで、1日アルコール摂取量が 10g 変化した

場合のオッズ比とその 95%信頼区間を推定することにより評価した。rs671 A アレルと飲酒との交互作用は、交互作用項をモデルに含め、相乗的・相加的なスケールで評価した。相乗的交互作用は、交互作用項の係数の Wald 検定により評価し、相加的交互作用の評価には、RERI(relative excess risk due to interaction)を用いた。「媒介分析」では、曝露因子 A(rs671 A アレル)と結果 Y(がん)との間に中間因子 M(飲酒行動)が介在しているモデルを検討し(図 2)、



2つのモデル(① Mを独立変数とし、Aと共変量を従属変数とした線形回帰分析と② Yを独立変数とし、AとMと共変量を従属変数としたロジスティック回帰分析)を組み合わせて、AからYへの総合効果をAからYへの直接効果とAからMを介してのYへの間接効果に分けて定量化した(VanderWheele TJ. *Am J Epidemiol.* 2010)。

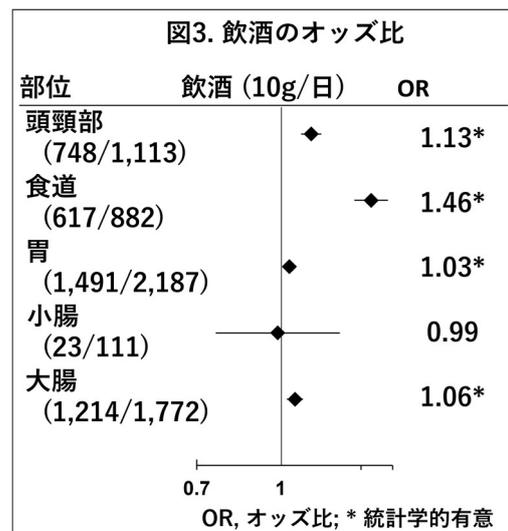
#### 4. 研究成果

##### (1) 消化管がん症例対照研究

HERPACC の参加者より選出された消化管がん症例 4,099 人と性・年齢を適合させた非がん対照者 6,065 人(【症例/対照】: 頭頸部【748/1,113】、食道【617/882】、胃【1,491/2,187】、小腸【29/111】、大腸【1,214/1,772】)を対象とした。

飲酒は小腸を除く全ての消化管がんリスク増加と関連し(図 3)、rs671 多型と飲酒との有意な交互作用は頭頸部、食道及び胃がんで認められた。

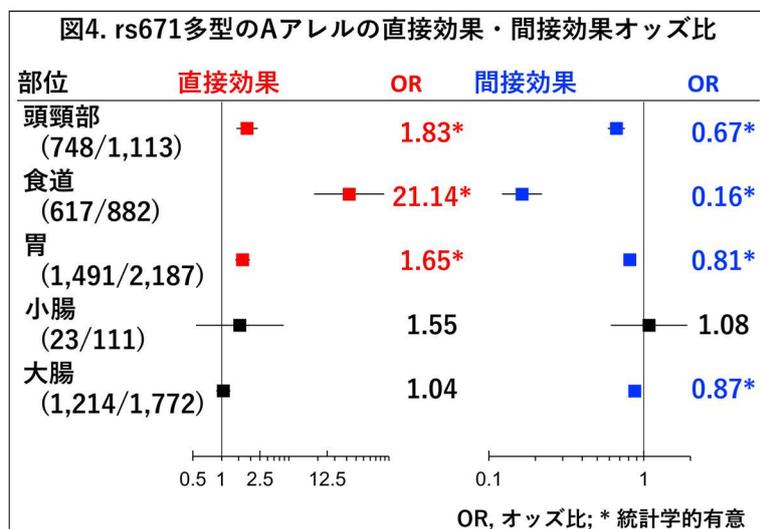
媒介分析の結果、rs671 多型の A アレルの有意な直接効果は上部消化管において認められ(直接効果オッズ比【95%信頼区間】: 頭頸部 1.83【1.43–2.36】、食道 21.15【9.11–49.12】、胃がん 1.65【1.38–1.96】)、大腸がんでは明らかではなかった(図 4)。このように、臓器毎にアセトアルデヒドの発がん効果の大きさは異なり、その効果は食道で最も高いことから、飲酒関連消化管がんの発がんメカニズムには臓器間差があることが示唆された。



大腸がんでは、rs671 A アレルと飲酒との有意な交互作用がなく、直接効果も認められなかったこと

ことから、rs671 多型の A アレルの大腸がん発がんへの関与は否定的であり、アセトアルデヒドの大腸がんの発がんへの影響は限定的であると考えられた。

一方で、有意な間接効果は小腸を除く全てのがん種で認められた(図3)。このことは、日本人の約半数が保有する rs671 多型の A アレルが、飲酒行動の抑制を介し、ほとんどの消化管がん



の発がんに対して保護的効果をもつことを示している。

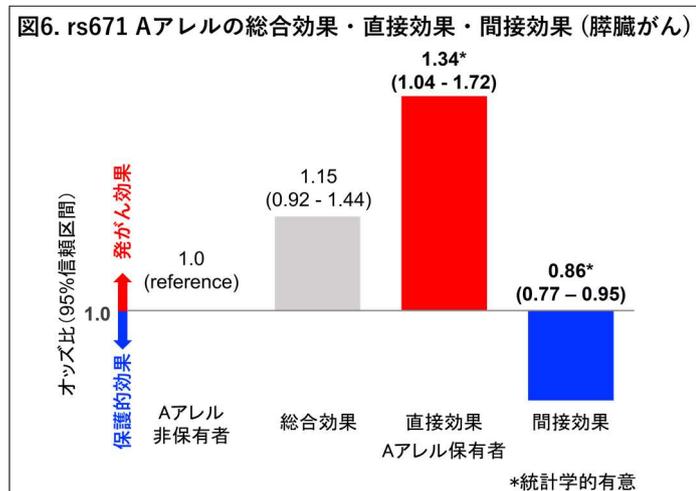
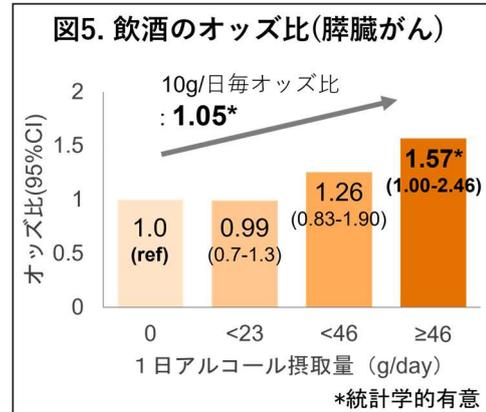
## (2) 膵臓がん症例対照研究

HERPACC の参加者より選出された膵臓がん症例 426 人と性・年齢を適合させた非がん対象者 1,456 人を対象とした。

飲酒は膵臓がんリスクと有意に関連し、特に多量飲酒 (1 日アルコール摂取量 46g 以上 = 日本酒換算 1 日 2 合以上) 者は非飲酒者と比べて 1.57 倍高い膵臓がんリスク (オッズ比【95%信頼区間】:1.57【1.00-2.46】) が認められた (図 5)。しかし、これまでの先行研究と同様、本研究でも rs671 A アレルと飲酒との有意な交互作用は認められなかった。

媒介分析の結果、rs671 多型の A アレルの有意差の認められなかった総合効果 (総合効果オッズ比【95%信頼区間】:1.15【0.92-1.44】) は、有意な発がん効果 (直接効果オッズ比【95%信頼区間】:1.34【1.04 - 1.72】) と有意な保護的効果 (間接効果オッズ比【95%信頼区間】:0.86【0.77 - 0.95】) に分けられることが明らかになった (図 6)。

アルコール由来のアセトアルデヒドの他に、タバコ煙に含まれるホルムアルデヒドや体内で合成されるアルデヒド (内因性アルデヒド) などの発がん物質も ALDH2 により代謝される物質 (基質) として知られている。本研究で rs671 多型の A アレルと飲酒との間に有意な交互作用が認められなかったことは、大腸がん同様、rs671 多型の A アレル保有者の飲酒によるアセトアルデヒド曝露量増加は膵臓がん発がんに関与せず、アルコール由来のアセトアルデヒドの膵臓がん発がんへの関与は否定的であることを示唆する。その一方で、大腸がんとは異なり、rs671 多型の A アレルの発がん効果 (直接効果) が認められたことは、タバコ由来のホルムアルデヒドや内因性アルデヒドなどアルコール由来のアセトアルデヒド以外の ALDH2 の基質が膵臓がん発がんに寄与する可能性を示唆しており、今後そのような物質の特定が重要であると考えられた。さらに、有意な間接効果により、rs671 多型の A アレルは、飲酒行動の抑制を介し、膵臓がんの発がんに対して保護的効果を併せ持つことが明らかになった。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Koyanagi Yuriko N., Suzuki Etsuji, Imoto Issei, Kasugai Yumiko, Oze Isao, Ugai Tomotaka, Iwase Madoka, Usui Yoshiaki, Kawakatsu Yukino, Sawabe Michi, Hirayama Yutaka, Tanaka Tsutomu, Abe Tetsuya, Ito Seiji, Komori Koji, Hanai Nobuhiro, Tajika Masahiro, Shimizu Yasuhiro, Niwa Yasumasa, Ito Hidemi, Matsuo Keitaro	4. 巻 80
2. 論文標題 Across-Site Differences in the Mechanism of Alcohol-Induced Digestive Tract Carcinogenesis: An Evaluation by Mediation Analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 1601 ~ 1610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-19-2685	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koyanagi Yuriko N., Oze Isao, Kasugai Yumiko, Kawakatsu Yukino, Taniyama Yukari, Hara Kazuo, Shimizu Yasuhiro, Imoto Issei, Ito Hidemi, Matsuo Keitaro	4. 巻 113
2. 論文標題 New insights into the genetic contribution of ALDH2 rs671 in pancreatic carcinogenesis: evaluation by mediation analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1441 ~ 1450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15286	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小柳友理子
2. 発表標題 ALDH2遺伝子多型の飲酒関連がん発がんリスク：媒介分析による評価
3. 学会等名 第42回日本がん疫学・分子疫学研究会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuriko Koyanagi, Yumiko Kasugai, Satoko Ugai, Yoshiaki Usui, Madoka Iwase, Tomotaka Ugai, Isao Oze, Hidemi Ito, Keitaro Matsuo
2. 発表標題 Differential impact of acetaldehyde among upper aerodigestive tract and gastric cancer risk: mediation analysis
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuriko Koyanagi, Yumiko Kasugai, Isao Oze, Yukari Taniyama, Hidemi Ito, Keitaro Matsuo
2. 発表標題 Impact of ALDH2 rs671 and alcohol on pancreatic cancer risk: an evaluation by mediation analysis
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関