

機関番号：83901

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390192

研究課題名（和文） 予防戦術を指向した膵・胆・肝癌発生に関する生活習慣と遺伝子環境相互作用の分析

研究課題名（英文） Genetic factors and gene-environmental interaction in pancreatic cancer in Asia population.

研究代表者

田中 英夫（TANAKA HIDEO）

愛知県がんセンター（研究所）・疫学・予防部・部長

研究者番号：60470168

研究成果の概要（和文）： 東アジアで急増する難治がんの膵がん予防に資するエビデンスを得るために、日本人集団を対象とした遺伝子環境相互作用を同定するための症例対照研究を行った。その結果、①葉酸の代謝活性を規定する *MTHFR* の遺伝子多型は、飲酒による膵がん発症リスクと相互作用があること、②アルコール脱水素酵素およびアセトアルデヒド脱水素酵素の活性を規定する *ADH1B* および *ALDH2* の遺伝子多型は、飲酒による膵がん発症リスクと相互作用のあること、を見出した。また、③ *ABO* 血液型を規定する遺伝子多型は、日本人の膵がん発症リスクと関連していたことを見出した。さらにコホート研究により④ *B* 型肝炎ウイルスの持続感染が肝内胆管癌のリスク因子であることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）： To elucidate gene-environmental interaction in pancreatic cancer in Asia population, we conducted hospital-based case control studies in Japan. We found that polymorphisms of *MTHFR*, *ADH1B* and *ALDH2* showed significant interaction with alcohol consumption for the development of pancreatic cancer. In addition, we found that *ABO* blood group alleles was significantly associated with the risk of pancreatic cancer in a Japanese population. We also demonstrated that chronic hepatitis B virus infection was significantly associated with cholangiocellular carcinoma in a cohort study.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|------------|-----------|------------|
| 2008年度 | 5,800,000 | 1,740,000 | 7,540,000 |
| 2009年度 | 3,800,000 | 1,140,000 | 4,940,000 |
| 2010年度 | 3,900,000 | 1,170,000 | 5,070,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 13,500,000 | 4,050,000 | 17,550,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・健康科学

キーワード：癌、社会医学、衛生、疫学、遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

日本では毎年7万1千人が膵臓、胆道および肝癌で死亡している。また、これらの癌はアジアでも急増している上、いずれも難治がんであるため、効果的な予防戦術の樹立が重要であると考えた。日本人の膵がんについて

は、その発症の生活環境要因として喫煙以外明らかなリスク因子は同定されていない。胆道がんについて元々は、リスク要因を分析した疫学研究が日本において乏しかった。慢性ウイルス性肝炎患者の肝細胞癌進展を抑制するライフスタイル要因として、禁煙、節酒、肥満防止、およびコーヒー摂取が高いエビデ

ンスレベルにあった。しかし、コーヒーが肝細胞癌の予防に有効であるとのエビデンスは、医学会の中で信頼されておらず、一般国民にも全くと言っていいほど浸透していない。

膵癌、胆道がんのリスク要因、予防要因がこれまであまり同定されなかった理由に、対象者の遺伝的素因を考慮した分析がなされていなかったことが考えられた。

2. 研究の目的

膵癌、胆道癌、肝癌の発症に関するリスク要因および遺伝子環境交互作用を見出す。これにより、これらの難治がんに対するアジア人でのオーダーメイド予防に資するエビデンスを同定する。また、コホート研究により、これまで国内でほとんど検討されてこなかった肝内胆管癌のリスク要因を同定する。

3. 研究の方法

(1) 症例対照研究

愛知県がんセンター中央病院初診患者を対象とした、2001年～05年に来院した者で研究参加の同意が得られた者の中で、初診から1年以内に膵がんと診断されたものを症例とした。症例に対して非がん者の中から性・年齢をマッチさせて対象を抽出した。飲酒習慣などの生活習慣の情報は、自記式の質問票から把握した。遺伝子多型情報は TaqMan PCR 法にて測定した。関連要因を説明変数としてロジスティック回帰分析を行い、遺伝子多型の膵がん発症に及ぼす直接的なインパクト、および各種生活環境要因との交互作用を評価した。

(2) 後ろ向きコホート研究

1991年～93年に大阪府赤十字血液センターで献血が、延べ1,235,926回行われた。この中から、40歳以上で自宅住所が大阪府内の者154,814人をコホート集団とした。この集団の個人識別情報を大阪府がん登録資料と2000年12月31日まで記録照合し、肝内胆管癌の発症に、B型肝炎ウイルス(HBV)およびC型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染がどの程度関連しているのかをCOX比例ハザードモデルにより解析した。各ウイルス感染の有無は、献血時スクリーニングのHBs抗原およびHCV抗体(第2世代PHA法)結果により判定した。

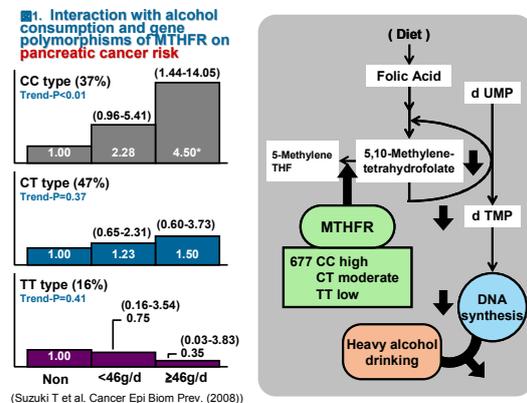
(1)、(2)の研究とも所属施設の倫理審査委員会にて計画が承認された。(2)については大阪府赤十字血液センターの倫理審査委員会でも

計画が承認された。

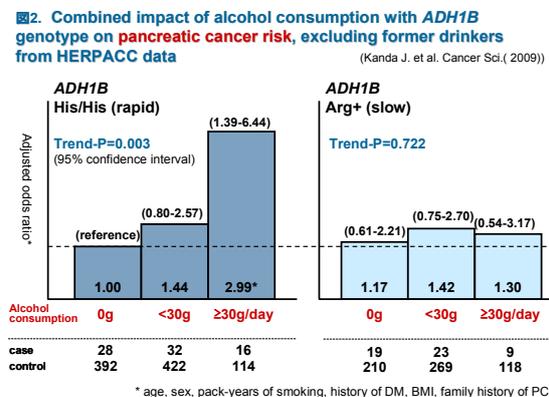
4. 研究成果

(1) 葉酸の代謝産物である5,10-methylenetetrahydrofolateを5-Methylene THFに分解する酵素をコードしている遺伝子多型(*MTHFR C677T*)により、酵素活性の高いCC型、中間のCT型、低いTT型の3群にわけ、飲酒の膵がんリスクに及ぼす影響を調べた。

*MTHFR*がTT型およびCT型の者では、飲酒量と膵がんリスクとの間に有意な正の量反応関係はみられなかった(各々 P for trend: 0.41, 0.37)(図1)。これに対し、CC型の者では、飲酒量と膵がんリスクとの間に、有意な正の量反応関係を認めた(P<0.01)。



(2) アルコールをアセトアルデヒドに分解するアルコール脱水素酵素をコードする*ADH1B*の遺伝子多型の中で、酵素活性の強い(アルコールの分解速度の早い)His/His型の者では、飲酒量と膵がんリスクとの間に、有意な正の量反応関係がみられた。これに対し、酵素活性の弱い(アルコール分解速度の遅い)Arg+型の者では、このような量反応関係はみられなかった(図2)。



* age, sex, pack-years of smoking, history of DM, BMI, family history of PC

(3) ABO 血液型を規定する遺伝子多型を調べ、対象者を OO 型、OA 型、AA 型、OB 型、AB 型、BB 型に分類した。OO 型を reference とした時の膵がんの調整オッズ比は、それぞれ、1.67 (95%信頼区間：(1.08-2.59)), 1.53 (0.80-2.91), 1.24 (0.74-2.06), 1.67 (0.93-2.98), BB 型 3.28 (1.38-7.80) となった (図 3)。

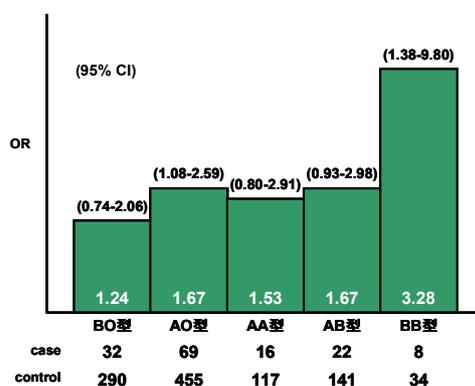


図3. Multivariable-adjusted OR for incident PC by genotype-derived ABO blood type allele. Reference group was set in OO genotype.

(4) 後ろ向きコホート研究により 1 人平均 8.1 年観察したところ、11 人の肝内胆肝癌を把握した。累積罹患率は 10 万人あたり 0.88 であった。性、年齢、血清トランスアミナーゼ値、コレステロール値を調整した肝炎ウイルス非感染者 (150,368 人) に対する HBV 陽性者 (2,519 人) および HCV 陽性者 (1,927 人) の調整ハザード比は、各々 8.56 (95%信頼区間 1.33-55.20), 2.63 (0.25-27.72) となった。

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 10 件)

- ① Suzuki T, Matsuo K, Sawaki A, Mizuno N, Hiraki A, Kawase T, Watanabe M, Nakamura T, Yamao K, Tajima K, Tanaka H. Alcohol drinking and one-carbon metabolism-related gene polymorphisms on pancreatic cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17: 2742-2747, 2008. 査読有
- ② Kanda J, Matsuo K, Suzuki T, Kawase T, Hiraki A, Watanabe M, Mizuno N, Sawaki A, Yamao K, Tajima K, Tanaka H. Impact of alcohol consumption with polymorphisms in alcohol-metabolizing enzymes on

pancreatic cancer risk in Japanese. *Cancer Sci*, 100: 296-302, 2009. 査読有

- ③ Oze I, Matsuo K, Suzuki T, Kawase T, Watanabe M, Hiraki A, Ito H, Hosono S, Ozawa T, Hatooka S, Yatabe Y, Hasegawa Y, Shinoda M, Kiura K, Tajima K, Tanimoto M, Tanaka H. Impact of multiple alcohol dehydrogenase (ADH) gene polymorphisms on risk of upper aerodigestive tract cancers in a Japanese Population. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev*, 18: 3097-3102, 2009. 査読有
- ④ Tanaka H, Tanaka M, Chen W, Park S, Jung KW, Chiang CJ, Lai MS, Mirasol-Lumague MR, Laudico AS, Sinuraya ES, Nishino Y, Shibata A, Fujita M, Soda M, Naito M, Tsukuma H, Moore MA, Ajiki W. Proposal for a Cooperative Study on Population-based Cancer Survival in Selected Registries in East Asia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 10: 1191-1198. 2009. 査読有
- ⑤ Imai Y, Tamura S, Tanaka H, Hiramatsu N, Kiso S, Doi Y, Inada M, Nagase T, Kitada T, Imanaka K, Fukuda K, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N. Reduced risk of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in aged patients with chronic hepatitis C is limited to sustained virological responders. *J Viral Hepat*. 17:185-191. 2009. 査読有
- ⑥ Tanaka M, Tanaka H, Tsukuma H, Ioka A, Oshima A, Nakahara T. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: A possible role of hepatitis B virus. *Journal of Viral Hepatitis*. 17: 742-748, 2010. 査読有
- ⑦ Nakao M, Matsuo K, Hosono S, Ogata S, Ito H, Watanabe M, Mizuno N, Iida S, Satoh S, Yatabe Y, Yamao K, Ueda R, Tajima K, Tanaka H. ABO blood group alleles and the risk of pancreatic cancer in Japanese population. *Cancer Sci*. 102(5):1076-1080. 2011. 査読有
- ⑧ 今井康陽, 田中英夫, 平松直樹, 林紀夫. 大阪府における性差から見た HCV 関連肝細胞癌発症の動向 Epidemiology of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma in Osaka with special reference to sex difference *消化器内科*. 50. 331-336, 2010. 査読無

- ⑨ 田中英夫. 膵がんの疫学. 総合臨牀. 60. 668-672, 2011. 査読無
- ⑩ 田中英夫. 我が国における肝細胞癌の疫学動向. 日本臨牀. 67. 263-267, 2009. 査読無

[学会発表] (計2件)

- ① 田中英夫. 日本における肝細胞癌罹患率の急激な減少-C型肝炎の変化の特徴-. 第67回日本癌学会学術総会, 2008. 10. 29, 名古屋.
- ② Tanaka H. Current status of population-based cancer registries in Japan. 20th Asia Pacific Cancer Conference, 2009. 11. 12, Tsukuba.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 英夫 (TANAKA HIDEO)
愛知県がんセンター (研究所)
疫学・予防部 部長
研究者番号: 60470168

(2) 研究分担者

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
鈴木 勇史 (SUZUKI TAKESHI)
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: 70416163
川瀬 孝和 (KAWASE TAKAKAZU)
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: 30463194
細野 覚代 (HOSONO SATOYO)
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: 80402600
伊藤 秀美 (ITO HIDEMI)
愛知県がんセンター (研究所)
疫学・予防部 室長
研究者番号: 90393123

(3) 連携研究者

平木 章夫 (HIRAKI AKIO)
岡山大学保健管理センター・助教
研究者番号: 70443455