

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20790434
 研究課題名（和文） 分子生物学的分類法を用いた悪性リンパ腫の罹患リスク因子に関する分子疫学研究
 研究課題名（英文） Molecular epidemiology of malignant lymphoma

研究代表者
 川瀬 孝和（TAKAKAZU KAWASE）
 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

研究成果の概要（和文）：

t(11;18)(q21;q21)の遺伝子異常による API2-MALT1 キメラ遺伝子陽性例と陰性例で予後の異なる MALT リンパ腫に注目し症例対症研究を施行した。その結果は API2-MALT1 キメラ遺伝子陽性の MALT リンパ腫発症には H.Pylori の感染が一因と考えられている胃十二指腸潰瘍の既往との相関がない事を示唆しており、API2-MALT1 キメラ遺伝子陽性の MALT リンパ腫と陰性の MALT リンパ腫で病因が異なることが考えられた。

研究成果の概要（英文）：

To clarify differences of epidemiological features between API2-MALT1 fusion positive and negative gastric MALT lymphoma, we conducted a case-control study. The results suggest that past history of gastroduodenal ulcer, which may be due to H.pylori infection, does not associated with the carcinogenic mechanism of API2-MALT1 fusion positive gastric MALT lymphoma, and fusion positive and negative tumors have different etiology.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード： (1) 悪性リンパ腫 (2) 染色体異常 (3) API2-MALT1 キメラ遺伝子
 (4) 胃十二指腸潰瘍

1. 研究開始当初の背景

従来から悪性リンパ腫の罹患リスク因子に関して多くの研究報告がなされているが、その結果は報告により必ずしも一致していない。また、リスク因子と疾患発症の関連を認める場合も、その関連性は比較的弱い場合が多い。その大きな原因の一つとして、リンパ腫のリスク因子の研究の大部分が組織形態学的分類（現在では WHO 分類）に従って層別化して行われていることが考えられる。分子生物学的観点から考えると、WHO 分類による各亜形には複数の疾患が混在していることが指摘されている(de Jong D. et.al. J Clin Oncol 2005; Lossos IS. et.al. J Clin Oncol 2005)。つまり、分子生物学的には多様な疾患を一つの亜形として解析することによって、その混在する割合により研究ごとの結果が一致しない可能性、あるいはリスク因子と疾患発症の関連が低く評価されていた可能性が考えられる。以上の理由から、分子生物学的視点に立った分類で層別化することにより、より明確に悪性リンパ腫のリスク因子を評価できると考えられる。

近年、このような観点から、る胞性リンパ腫の 70-90%、びまん性大細胞型リンパ腫の 20-30%で認められる染色体異常である t(14;18)転座の有無により層別化して悪性リンパ腫のリスク因子を検討した研究報告がなされた(Chiu BC. et.al. Am J Epidemiol 2007; Chiu BC. et.al. Blood 2006)。これらの報告によると、各種農薬、あるいは喫煙と悪性リンパ腫の罹患リスクを評価する上で t(14; 18)転座の有無による層別化が非常に有効であった。しかしながら、いまだ検討すべきリスク因子が少なからず存在しており、t(14; 18)以外の染色体異常を層別化因子とした疫学研究はこれまで実施されていない。

2. 研究の目的

本研究では、頻度の高い染色体異常によって悪性リンパ腫を層別化し、遺伝子多型と飲酒・喫煙習慣を中心とした食生活習慣、その他の環境要因との相互作用の検討を行う。これにより、悪性リンパ腫の染色体異常と発症リスク因子を明らかにし、今後の予防や治療の実現に資することを目的とした。

我々は組織学的には同じ MALT リンパ腫であっても t(11;18)(q21;q21)の遺伝子異常による API2-MALT1 キメラ遺伝子陽性例と陰性例で予後の異なる MALT リンパ腫に注目し、キメラ遺伝子の陽性例、陰性例において発症リスク因子に差があるのかを症例対症研究の手法を用いて検討する事とした。

3. 研究の方法

(1) 対象者の選択

愛知県がんセンター病院疫学研究システム of 検体収集状況データベースに存在する悪性リンパ腫患者のうち、腫瘍組織のブロック標本が存在し、染色体異常の検索が可能であるか、臨床検査として染色体異常の検索がすでに行われている対象者を選択した。最終的に症例は組織学的に MALT リンパ腫と診断された 61 例 (API2-MALT1 キメラ遺伝子陽性例 14 例、陰性グループ 47 例)、対症は当センターを受診した非がん患者で、症例に対して年齢、性を 1:10 でマッチさせた 610 例とした。

(2) 生活習慣等環境要因情報の確定

選択された対象者の病院疫学研究システム上の生活習慣等環境要因情報(飲酒、喫煙、身長および胃十二指腸潰瘍の既往歴)の抜き出しを行った。

(3) 染色体異常の検索 SKY 法 (multifluorescent spectral karyotyping techniques)により、対象者の腫瘍組織のブロック標本を用いて染色体異常の有無・種類を決定した。臨床検査として同法にて染色体異常の検索がなされている場合はこの情報を利用した。これらの情報をデータベース化し解析に用いた。

(4) 解析は R、統計解析ソフトウェアである STATA を用いて症例対照研究として解析を行った。飲酒、喫煙、身長および胃十二指腸潰瘍の既往歴と API2-MALT1 キメラ遺伝子陽性グループと陰性グループ各々の関連を検討した。関連の指標としてロジスティック回帰分析によるオッズ比 (OR)と 95%信頼区間 (95%CI)を用いた。

4. 研究成果

上記解析の結果、胃十二指腸潰瘍の既往歴は API2-MALT1 キメラ遺伝子陽性の MALT リンパ腫の発症とのみ有意な相関を認め、胃十二指腸潰瘍の既往歴のあるグループでは OR=2.86 (95%CI: 1.31-6.14) (P=0.008)であった。その他の検討項目ではいずれのグループでも明らかな相関を認めなかった。

この結果は、API2-MALT1 キメラ遺伝子陽性の MALT リンパ腫発症には H. Pylori の感染が一因と考えられている胃十二指腸潰瘍の既往との相関がない事を示唆しており、API2-MALT1 キメラ遺伝子陽性の MALT リンパ腫と陰性の MALT リンパ腫で病因が異なることが考えられる。この知見は悪性リンパ腫の染色体異常と発症リスク因子を明らかにし、

今後の予防や治療を実現していく上で重要な知見である。

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21件)

Takakazu Kawase, Keitaro Matsuo, Takeshi Suzuki, Kaoru Hirose, Satoyo Hosono, Miki Watanabe, Masaki Inagaki, Hiroji Iwata, Hideo Tanaka, Kazuo Tajima. Association between vitamin D and calcium intake and breast cancer risk according to menopausal status and receptor status in Japan. Cancer Sci. In press 2010. 査読あり

Junya Kanda, Keitaro Matsuo, Takakazu Kawase, Takeshi Suzuki, Tatsuo Ichinohe, Masao Seto, Yasuo Morishima, Kazuo Tajima, Hideo Tanaka. Association of alcohol intake and smoking with malignant lymphoma risk in Japanese: a hospital-based case-control study at Aichi Cancer Center. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(9):2436-41. 査読あり

Takakazu Kawase, Keitaro Matsuo, Akio Hiraki, Takeshi Suzuki, Miki Watanabe, Hiroji Iwata, Hideo Tanaka, Kazuo Tajima. Interaction of the effects of alcohol drinking and polymorphisms in alcohol-metabolizing enzymes on the risk of female breast cancer in Japan. J Epidemiol. 2009;19(5):244-50. 査読あり

Takakazu Kawase, Keitaro Matsuo, Koichi Kashiwase, Hidetoshi Inoko, Hiroh Saji, Seishi Ogawa, Shunichi Kato, Takehiko Sasazuki, Yoshihisa Kodera, Yasuo Morishima, Yasuo Morishima. HLA mismatch combinations associated with decreased risk of relapse: implications for the molecular mechanism. Blood. 2009;113(12):2851-8. 査読あり

Takakazu Kawase, Keitaro Matsuo, Takeshi Suzuki, Akio Hiraki, Miki Watanabe, Hiroji Iwata, Hideo Tanaka, Kazuo Tajima. FGFR2 intronic polymorphisms interact

with reproductive risk factors of breast cancer: results of a case control study in Japan. Int J Cancer. 2009;125(8):1946-52. 査読あり

[学会発表](計5件)

Takakazu Kawase, Alcohol Drinking, Smoking, Past History of Gastroduodenal Ulcer, Height, and Risk of API2-MALT1 Fusion Positive and Negative Gastric MALT Lymphoma Among Japanese. 米国血液学会, 2009年11月, 米国ニューオリンズ市

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

<http://www.pref.aichi.jp/cancer-center/400/420/421/421-01.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

川瀬 孝和 (TAKAKAZU KAWASE)

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

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：