

平成 22 年 5 月 24 日現在

研究種目： 若手研究(B)
 研究期間： 2008～2009
 課題番号： 20790450
 研究課題名（和文） 膵がんリスクの予測に有用な血清マーカーに関する前向き研究
 研究課題名（英文） Serum biomarkers and the risk of pancreatic cancer in a prospective study
 研究代表者
 林 櫻松 (LIN YINGSONG)
 愛知医科大学・医学部・准教授
 研究者番号： 50340302

研究成果の概要（和文）：

膵がんリスクの予測に有用な血清マーカーを同定するために、文部科学省大規模コホート研究内の症例対照研究を用いて、血清 TGF- β 1、CRP、抗 *H. pylori* 抗体と膵がん死亡リスクとの関連を検討した。ベースラインでの血清 TGF- β 1 濃度が高いほど、その後の膵がん死亡リスクが有意に上昇していた。血清 CRP、抗 *H. pylori* 抗体と膵がん死亡リスクとの間に有意な関連が認められなかった。

研究成果の概要（英文）：

The associations of serum TGF- β 1, CRP, and anti-*H.pylori* antibody with the risk of pancreatic cancer death were examined in a nested case-control study within the Japan Collaborative Cohort Study. Elevated baseline serum TGF- β 1 was associated with an increased risk of pancreatic cancer death. Serum CRP was higher among cases than among control subjects. Overall no associations were observed between *H.pylori* infection, serum CRP and pancreatic cancer risk.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|----------|-----------|---------|-----------|
| 平成 20 年度 | 1,300,000 | 390,000 | 1,690,000 |
| 平成 21 年度 | 1,300,000 | 390,000 | 1,690,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 2,600,000 | 780,000 | 3,380,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：膵がん、血清バイマーカー、リスク、コホート内症例対照研究

1. 研究開始当初の背景

膵がんによる死亡数は毎年2万人を超え、がんによる死亡の中で第5位を占めている。診断と治療の進歩にもかかわらず、膵がんは早期発見が困難で、がんの中で最も予後が不良な難治がんとして知られている。現時点では、膵がんに対しては早期の外科的根治治療以外に有効な対策がない状況である。ライフスタイルの欧米化に伴い、膵がんは近年増加し続けている。しかし、膵がんの発生原因は残念ながらほとんど明らかにされていない。これまでの疫学研究によれば、膵がんのリスクファクターとして、喫煙と長期間の糖尿病歴のみがあげられている。そこで、早期発見に役立つ血清バイオマーカーを同定し、high risk individual に対する膵がんの予防が非常に重要と考えられる。

近年、発がんにおける炎症の役割に注目を集めている。消化管では *H. pylori* 感染と胃癌、炎症性大腸炎と大腸がんなど、慢性炎症と消化器がんの関連を示す証拠が増えてきている。疫学研究で慢性膵炎患者における膵がんリスクは、一般人口の8-26倍である。また、2つの先行研究で、*H. pylori* 感染者で膵がんリスクの上昇が認められた。腫瘍の周囲に存在する炎症細胞は、サイトカイン、ケモカイン、成長因子とともに、腫瘍の成長、進展ならびに転移に促進的作用している。同様なプロセスは慢性膵炎でも起こり、膵がんの発症を促すと考えられている。以上の背景を踏まえ、膵がんの発がんにも慢性炎症が関わるため、検査が便利、侵襲性のない、膵がんリスクをより早期に予測できる、血清炎症マーカーや成長因子を同定することが重要と考えられる。

炎症反応の指標であるCRP (C-反応性蛋白) は、インターロイキン-6 (IL-6) や腫瘍壊死因子 (TNF- α) の刺激により肝臓で合成される蛋白質である。高感度CRP高値が、動脈硬化性疾患の重要なリスク予測因子の一つであり、大腸がんリスクとも関連することが報告されている。CRP と膵がんリスクの関連は不明である。

がん化における transforming growth factor- β (TGF- β) の役割が重要である。TGF- β は、細胞の増殖の制御、細胞分化、免疫系の調節などさまざまな働きをもつサイトカインである。TGF- β シグナルは、セレンスレオニンキナーゼ受容体と Smad 分子を介して核の中へ移行して転写を調節する。TGF- β シグナルに異常が起こると細胞に自律性に増殖し、細胞の癌化につながる。特に Smad4 という分子は、膵がんの半数以上において欠損または点突然変異が認められる。疫学研究では、TGF- β 1 とがんとの関係も調

べられつつあり、肝がんや前立腺がん、膀胱がんなどの患者では血中 TGF- β 1 が有意に高く、そのレベルはがんの進行程度や転移と高い相関を示すことが報告されている。しかし、疫学研究では血清 TGF- β 1 と膵がんリスクの関連に関する報告はまだ見当たらない。

2. 研究の目的

コホート内症例対照研究 (nested case-control study) を用いて、ベースラインでの血清 TGF- β 1、CRP とその後の膵がん死亡との関連を検討することにより、膵癌のリスク要因を解明し、早期発見に役立つ血清バイオマーカーの有用性を評価する。また *H. pylori* 感染と膵がんリスクとの関連も検討する。

3. 研究の方法

文部科学省大規模コホートからベースラインで保存血清のあった者を対象として、コホート内症例対照研究により、血清のバイオマーカーやそれらの組み合わせと膵がん死亡リスクとの関連を検討する。

血清 anti *H. pylori* 抗体、TGF- β 1、CRP の測定には ELISA 法を用いた。統計解析では、平均値については Wilcoxon 順位和検定、割合についてはカイ2乗検定を行った。

Logistic regression model を用いて、*H. pylori* 感染、血清 TGF- β 1、CRP と膵がん死亡リスクとの関連の強さを評価した。

4. 研究成果

(1) *H. pylori* 感染と膵がん死亡リスクとの関連

| | 症例 | 対照 | | |
|------------------|----|----|------|-----------|
| <i>H. pylori</i> | N | N | OR | 95%CI |
| 陰性 | 17 | 28 | 1.00 | |
| 陽性 | 30 | 97 | 0.49 | 0.23-1.03 |

OR: オッズ比、CI: 信頼区間

症例 47 人と対照 125 人について血清 anti *H. pylori* 抗体を測定した。症例群では陽性率が 63.8%であったのに対し、対照群では 77.6%であった。表 1 に *H. pylori* 感染と膵がん死亡リスクとの関連を示す。*H. pylori* 陰性者と比べ、*H. pylori* 陽性者の膵がん死亡リスクは 0.49 (95%信頼区間:0.23-1.03) とリスクを下げたが、統計学的有意な関連ではな

かった。

さらに、追跡期間を延ばした後の分析でも類似した結果が得られた。*H. pylori* 陰性者と比べて、陽性者の膵がん死亡リスクは 0.63 (95%信頼区間:0.05-7.38) とリスクを下げたが、統計学的有意な関連が認められなかった。

今回の分析では、症例群のほうが対照群より *H. pylori* の感染率が低い結果であった。症例群の年齢が高く、加齢とともに胃粘膜の萎縮が進行し、*H. pylori* がいなくなることが原因の一つであると考えられる。抗体で測定した場合、陰性と判定された。*H. pylori* 感染と膵がんリスクとの関連について、今まで5件の報告があるものの結果は一致していない。最近、*H. pylori* 感染、かつ血液型O型以外の人で膵がんリスクの上昇が観察されているため、今後、さらに対象者数を増やし、*H. pylori* と血液型と膵がんリスクの関連を検討することが必要である。

(2) CRP と膵がん死亡リスクとの関連

症例 22 人と対照 74 人について、慢性炎症のマーカーである CRP を測定した結果、対照より症例のほうが高かった。

CRP は、動脈硬化性疾患の重要なリスク予測因子の一つであり、がんリスクと関連することも報告されている。今回、血清 CRP と膵がん死亡リスクとの関連を検討した。対照における CRP 濃度の中央値によって対象者を2群に分け、濃度の低いグループと比べて、濃度の高いグループの膵がん死亡リスクは 0.95 (95%信頼区間:0.35-2.56) と統計学的有意な関連が見られなかった。

症例と対照の数が少ないことが本研究の限界であり、今後さらに例数を蓄積し、CRP と膵がんリスクとの関連を検討する予定である。

(3) TGF- β 1 と膵がん死亡リスクとの関連

先行研究では、対照群の血清 TGF- β 1 濃度と比較して、症例群の血清 TGF- β 1 濃度は有意に高かった。性、年齢、喫煙、糖尿病歴を補正した場合、最も低い4分位に比べて最も高い4分位の膵がん死亡のオッズ比は 2.5 (95%信頼区間:1.0-6.3) であった。血清 TGF- β 1 の高値は膵がん死亡リスクと有意に関連していた。

研究期間中、さらに追跡期間を延ばした後の解析では、血清 TGF- β 1 濃度が高いほど、膵がんリスクが有意に上昇していた。最も低い四分の一のグループと比べて、最も高い四分の一のグループの膵がん死亡リスクは約 2.8 倍に上昇していた。

今回の研究では、TGF- β 1 濃度が膵がんリスクを予測する可能性が示唆された。しかし、

TGF- β 1 には腫瘍増殖の抑制および促進という両方の作用があるため、いつの時期に TGF- β 1 濃度の上昇ががん化に関与しているかについてさらなる研究が必要である。

(4) *H. pylori* 感染、CRP、TGF- β 1 の組み合わせと膵がん死亡リスクとの関連

これらのマーカーの組み合わせと膵がん死亡リスクとの関連も検討したが、いずれも有意な関連が認められなかった。

今後、さらに新しい血清バイマーカーを探索し、膵がんリスクとの関連を検討することが必要である。

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0件)

[学会発表] (計0件)

[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

6. 研究組織

(1) 研究代表者 林 櫻松

(LIN YINGSONG)

愛知医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 50340302

(2) 研究分担者
(なし)
研究者番号 :

(3) 連携研究者
(なし)
研究者番号 :