

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：33111

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590650

研究課題名（和文） ボリビアにおける胆嚢がんの成因に関する環境及び遺伝疫学研究

研究課題名（英文） Environmental and genetic risk factors for gallbladder cancer in Bolivian people

研究代表者

山本 正治（YAMAMOTO MASAHARU）

新潟医療福祉大学・医療技術学部・教授

研究者番号：40018693

研究成果の概要（和文）：ボリビア産赤唐辛子中のアフラトキシン汚染状況から、アフラトキシン汚染赤唐辛子の長期間、高頻度摂取と胆嚢がん発生との関連を調べた。ボリビア産赤唐辛子中から 11.3 ppb のアフラトキシン B1 が検出され、胆嚢がん発生との関連が示唆されたが、アフラトキシン類が全く検出されなかった試料もあり、今後、生産から消費までの汚染ルートの解明などさらに詳細な検討が必要である。

研究成果の概要（英文）：We measured the concentrations of aflatoxins in Bolivian red chili pepper, and then determined whether aflatoxin-contaminated red chili pepper consumption is the cause of the development of gallbladder cancer. Aflatoxin B1 was detected at concentration of 11.3 ppb from 1 sample. However the concentrations of several red chili peppers were less than the detection limit of our analysis method. Since our findings suggest that the low-level but protracted exposure to aflatoxins may be associated with the development of gallbladder cancer, further studies, such as investigation of the background of contaminants, are needed.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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：胆嚢がん、症例-対照研究、環境要因、遺伝要因、国際情報交換

1. 研究開始当初の背景

(1) 胆嚢がんは世界的に比較的稀な悪性腫瘍であるが、あるアメリカ先住民の集団において特に一般的であり、発生率における顕著な地域、民族的集積性を示すことが報告されている。欧米先進国では胆嚢がんの症例が少なく、疫学研究の遂行が困難なためか、本症に関する研究は極めて少ない。

(2) ボリビアにおける胆嚢がんの発生はチリよりも多いとの報告がある。Ríos-Dalenz Jらの研究（Int J Cancr, 28, 307-314, 1981）があるものの、食事特性等を考慮した本格的な疫学調査は不十分であり、本症の成因解明研究は充分行われていない。独立法人国際協力機構（JICA）ではボリビアと共同でラパス市内に消化器センターを設立し、胆嚢がんの

診断、治療面における援助、協力を行っているが、本症発生に関する予防策については未検討であり、今後の課題として残されている。本症発生率減少のためには、環境および遺伝要因を明らかにし、具体的な予防策を構築することが必要である。

2. 研究の目的

本研究は、ボリビアの胆嚢がん患者を対象として、ボリビアにおける本症発生に関わる環境および遺伝要因を疫学的手法を用いて明らかにし、その発生予防策を具体化することである。

胆嚢がん発生に関する環境要因の一つとして、赤唐辛子の高頻度摂取がチリ患者を対象とした疫学研究で明らかにした (Int J Cancer, 102, 407-411, 2002)。赤唐辛子摂取は、ボリビアにおいても日常的に行われており、さらに、唐辛子の原産地はアンデス山地であることからボリビアにおいても胆嚢がん発生と関係している可能性がある。これまでの研究で、チリ産赤唐辛子からアフラトキシン B1 と G1 が検出されたことから、アフラトキシン汚染赤唐辛子の摂取が胆嚢がん発生と関係している可能性がある。そこで、胆嚢がん多発国、ボリビアとペルーで消費されている赤唐辛子中のアフラトキシン濃度を測定し、胆嚢がん発生との関連を明らかにする。

環境、遺伝要因の検討は、現在、患者、対照者から継続して質問書の回収と血液試料の採取を行っており、統計解析可能な数に達し次第、解析を行う予定である。

3. 研究の方法

(1) ボリビア胆嚢がん患者の特徴

ラパス 日本・ボリビア消化器センターで胆嚢がんと診断された 50 例の病理組織学的特徴を明らかにするために、男女比、平均年齢、組織学的所見、胆石症、胆嚢炎の有無等について調べた。

(2) ボリビア、ペルー産赤唐辛子中のアフラトキシン類の濃度

試料として、ボリビア産 3 種とペルー産 4 種の唐辛子を各々の国のスーパーマーケットで購入した。コントロールとして、日本産 1 種と中国産 2 種の唐辛子を用いた。

各試料からのアフラトキシンの分離、抽出は有機溶媒を用いて行った。アフラトキシンの測定は、B1、B2、G1、G2 を HPLC 法によって行った。各々の検出限界は 0.5 ppb であった。

なお、検査術式は、食監発第 0326001 号 (平成 14 年 3 月 26 日付) 及び食安監発第 0728004 号 (平成 20 年 7 月 28 日付) に準拠して行った。

4. 研究成果

(1) ボリビア胆嚢がん患者の特徴

胆嚢がんと診断された 50 例の病理組織学的所見を解析し、ボリビアにおける胆嚢がんの特徴を調べた。

50 例のうち、男性は 8 例 (16.0%)、女性は 42 例 (84.0%) であった。また、その平均年齢は、男性では 61.0 ± 11.5 歳、女性では、60.4 ± 12.2 歳であった。ボリビアにおける胆嚢がん発生に関する男女比については、Wistuba らが 1 : 2 であることを報告している (Nat Rev Cancer, 4, 695-706, 2004)。今回の調査では、男 1 : 女 5 と女性患者の方が圧倒的に多かった。この差の要因については現時点では不明であるが、ボリビアでは経済的な理由から胆嚢がんと疑われても全例が手術を受けていない。全例が確定診断まで行った場合は Wistuba らの報告のような男女比に近づくのかもしれない。

患者の平均年齢には男女間で有意差は認められなかった。男性の例数が少なかったことや、ボリビアの患者のほとんどは進行がんと確定診断されていることが差を示さなかった要因であると考えられた。

組織学的所見では、男性では全例が腺癌であったが、女性では腺癌 38 例 (90.5%)、腺扁平上皮癌 2 例 (4.8%)、扁平上皮癌 1 例 (2.4%)、不明 1 例 (2.4%) であった。これまでの報告と同様、腺癌の割合が高かった。

また、特徴ある所見として、扁平上皮癌と診断された患者の試料から、膿瘍性エキノコッカスが検出された。胆嚢がんと多包虫症との関連については、我が国においても報告 (日本肝臓学会雑誌、49, 2008) されている。しかし、患者の手術標本を病理学的に調べた結果、癌ではなく、エキノコッカス病巣であったと報告している。調査した本症例からもエキノコッカスは検出されたが、エキノコッカス感染によって胆嚢がんが発生したのかどうかは明らかでない。今後さらに詳細な調査を行い、両者間の関係を明らかにしたい。

現在、*p53*、*Kras* 遺伝子変異パターンを分析中であるが、全ての結果が出次第、病理組織学的所見 (分化度、腫瘍径、深達度、リンパ管浸潤、血管浸潤、リンパ節浸潤の陽性頻度など) と遺伝子変異の結果を照合し、外因性発がんか内因性発がんかを明らかにしたい。

なお、胆嚢がんの危険因子とされる胆石症、胆嚢炎はほぼ全例に認められ、これまでの報告を裏付けるものであった。

(2) ボリビア、ペルー産赤唐辛子中のアフラトキシン類の濃度

表 1 に各試料から検出されたアフラトキシン B1 と B2 の濃度を示す。

表1 アフラトキシン B1 と B2 の濃度

		アフラトキシン(ppb)	
		B1	B2
ボリビア産	1	N.D.	N.D.
	2	N.D.	N.D.
	3	11.3	0.6
ペルー産	1	0.9	N.D.
	2	N.D.	N.D.
	3	N.D.	N.D.
	4	0.7	N.D.
中国産	1	N.D.	N.D.
	2	2.3	N.D.
日本産	1	N.D.	N.D.

N.D. : 未検出

アフラトキシン B1 は、ボリビア産 1 種、ペルー産 2 種、中国産 1 種の計 4 試料から検出された。ペルー産、中国産から検出された濃度は低かったが、ボリビア産の濃度は 11.3 ppb と高濃度であった。

アフラトキシン B2 はボリビア産の 1 試料のみから検出された。B2 が検出された試料からは B1 も高濃度で検出されており、総アフラトキシン濃度は 11.9 ppb であった。

一方、アフラトキシン G1 と G2 は検討した 10 試料からはいずれも検出されず、0.5 ppb 以下の濃度であった。

また、コントロールとした中国産の唐辛子からはアフラトキシン B1 が検出されたが、日本産の唐辛子からはアフラトキシン B1、B2、G1、G2 は検出されなかった。

これまでの研究により、チリ女性では赤唐辛子の高頻度摂取が胆嚢がんリスクの上昇に関係しておりことが解っている。また、チリ産赤唐辛子中からアフラトキシン B1 と G1 が検出されており、アフラトキシン汚染赤唐辛子の長期間、高頻度摂取が胆嚢がん発生と関連している可能性を示唆している。この両者が関連しているならば、他の胆嚢がん多発国産の赤唐辛子もアフラトキシンを含んでいる可能性がある。

本研究では、胆嚢がん多発国とされるボリビアとペルーで摂取されている唐辛子がアフラトキシンに汚染されているかどうかを検討した。

その結果、ボリビア産の 1 試料からアフラトキシン B1 と B2 が比較的高濃度で検出された。検出されたアフラトキシン B1 の濃度、11.3 ppb は EU が 2010 年に定めたスパイス類の規制値 (アフラトキシン B1、5.0 ppb : 総アフラトキシン、10.0 ppb) を超えていた。しかし、ボリビア産でもアフラトキシン類が

検出されなかった試料もあり、今後、生産から消費までの汚染ルートを解明することによって、インディオに多いとされるボリビアの胆嚢がんの発生要因を明らかにする手がかりが得られると考えられた。

唐辛子の原産地はボリビアの中部地方というのが定説になっている。また、胆嚢がんの発生はアンデス山脈の西側の国、チリ、ボリビア、ペルーで高頻度である。チリで明らかにされた胆嚢がんの危険要因、赤唐辛子摂取はボリビアにおいても危険要因である可能性があり、今後、症例-対照研究によって両者の関係を明らかにするつもりである。

ボリビアにおける胆嚢がんの環境要因として、チリ同様に赤唐辛子摂取が関与している可能性が示唆された。しかし、同じマーケットで販売されている唐辛子にもかかわらずアフラトキシン類が検出されたかったものもあり、アフラトキシンが検出された唐辛子の生産地、試料の保存状態および輸送経路などについてさらに詳細な検討が必要である。

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 2 件)

① Tsuchiya Y, Terao M, Okano K, Nakamura K, Oyama M, Ikegami K, Yamamoto M. Mutagenicity and mutagens of the red chili pepper as gallbladder cancer risk factor in Chilean women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 査読有, 2011; 12: 471-6.

http://www.apocp.org/cancer_download/Volume12_No2/471-6_cYasuo_Tsuchiya.pdf

② Tsuchiya Y, Baez S, Calvo A, Pruyas M, Nakamura K, Kiyohara C, Endoh K, Asai T, Yamamoto M. Polimorfismo genético relacionado al metabolismo de la aflatoxina y el riesgo de cáncer vesicular en mujeres chilenas. *Revista Gastroenterología Latinoamericana*, 査読有, in press.

[学会発表] (計 1 件)

① Tsuchiya Y, Serra I, Endoh K, Yamamoto M. Aflatoxin contamination of red chili pepper as a risk factor for gallbladder cancer in Chilean women. XXXVII Chilean Congress of Gastroenterology, Nov. 17-20, 2010, Puerto Varas, Chile.

〔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

山本 正治 (YAMAMOTO MASAHARU)
新潟医療福祉大学・健康科学部・教授
研究者番号：40018693

(2)研究分担者

遠藤 和男 (ENDO KAZUO)
新潟医療福祉大学・健康科学部・教授
研究者番号：60176790
斉藤 トシ子 (SAITO TOSHIKO)
新潟医療福祉大学・健康科学部・教授
研究者番号：40339958
土屋 康雄 (TSUCHIYA YASUO)
新潟医療福祉大学・医療技術学部・教授
研究者番号：60176790

(3)連携研究者

()

研究者番号：