

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21790584

研究課題名(和文)

DNA修復酵素遺伝子多型と大腸がんに関する分子疫学研究

研究課題名(英文) Molecule epidemiology research on genetic polymorphisms of DNA repair enzyme and colorectal cancer

研究代表者

銀 光 (Yin Guang)

名古屋大学・医学系研究科・特任助教

研究者番号：90444786

研究成果の概要(和文)：一本鎖切断DNA修復酵素XRCCI (Arg194Trp、Arg280His及びArg399Gln) 遺伝子多型と大腸がんリスクとの検討では、XRCCI 399Gln/Gln遺伝子多型が大腸がんリスク上昇と関連し、この遺伝子型を持つ者が重度飲酒者であれば大腸がんリスクの高まりがより顕著であった。二本鎖切断修復酵素遺伝子多型であるXRCC3 Thr241Met及びXRCC4についての検討では、これらの遺伝子多型と飲酒との交互作用が見られた。以上の結果は、DNA修復酵素遺伝子多型が飲酒と関連して、大腸発がん重要な役割をはたしていることを示唆するものである。

研究成果の概要(英文)：On the analysis of polymorphisms of single strand break repair enzyme XRCCI gene (Arg194Trp, Arg280His, and Arg399Gln) and colorectal cancer risk, the399Gln/Gln genotype was associated with an increased risk of colorectal cancer, and the increased risk was more remarkable in individuals with these genotype and high alcohol consumption. XRCC3 Thr241Met and XRCC4 which are double strand-break repair enzyme gene polymorphism were also examined. The interaction of these gene polymorphisms and alcohol consumption for colorectal cancer risk was shown. The above result has suggested that DNA repair enzyme gene polymorphisms has played the role important for colorectal carcinogenesis in relation to alcohol consumption.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

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：大腸がん・DNA修復酵素遺伝子多型・分子疫学・症例対照研究

1. 研究開始当初の背景

大腸がんは世界のがん罹患の約10%を占

める重要ながんである。日本では、大腸がんは増加しており、男性は二番目、女性は一番

目に頻度が多い癌である。発がん過程では、DNA 修復の欠損が重要な役割を果たしており、その関与が示唆されている (Tudek *et al.*, 2007)。DNA 修復酵素遺伝子多型と肺がん及び膀胱がんなど喫煙関連がんとの関連がいくつか報告されている。最近の先行研究で、大腸発がんとの関連が指摘され、喫煙、飲酒及び赤身肉など環境要因との交互作用の解析は重要と思われる。今回の研究計画における大腸がん症例対照研究 (研究代表者・古野教授) は、すでに九州大学大学医学研究院予防医学分野でデータベースが構築され、遺伝子解析の同意が得られた患者 685 名と対照 778 名の面接調査データや DNA 試料が保存されている。これまでに、いくつかの薬物代謝酵素遺伝子多型と大腸がんとの関連が検討され、重要な知見が見出されている。その中で、応募者は葉酸代謝酵素遺伝子多型と大腸がんの関連 (Yin *et al.*, 2004)、アルコール代謝酵素遺伝子多型と大腸がんとの関連 (Yin *et al.*, 2007) を検討し、論文にまとめた。特に葉酸代謝酵素遺伝子多型 *MTHFR* (C677T) と大腸がんの研究では、非飲酒者で 677TT と関連した大腸がんリスクの低下が見られ、葉酸が大腸がん予防に重要であることがより明確になった。応募者は、これらの研究結果と方法を踏まえて、平成 21 年度から 22 年度にかけて二年間、最近注目されているいくつかの DNA 修復酵素遺伝子多型と大腸がんとの関連を環境要因との交互作用および遺伝子間の交互作用に注目して、詳細に検討する予定である。

2. 研究の目的

大腸がんの症例対照研究において、大腸がんといくつかの DNA 修復酵素遺伝子多型との関連を検討する。さらに、これらの遺伝子多型と関連環境要因との交互作用を解析す

ることにより DNA 修復機構の大腸発がんへの影響を明らかにする。具体的な目標は次の通りである。

- (1) 塩基除去修復 (BER) とヌクレオチド除去修復 (NER) に関連する DNA 修復酵素遺伝子多型 *hOGG1* (Ser326Cys)、*XRCC1* (Arg194Trp 及び Arg399Gln)、*XPB* (Lys751Gln) と喫煙、飲酒及び赤身肉との交互作用を検討する。
- (2) ミスマッチ修復 (MMR) に関連する DNA 修復酵素遺伝子多型 *MSH2* (IVS12-6T>C) 及び *MSH6* (G39E) と喫煙、飲酒及び赤身肉との交互作用を検討する。
- (3) 相同組換え修復 (HRR) に関連する DNA 修復酵素遺伝子多型 *XRCC3* (Thr241Met) と喫煙、飲酒及び赤身肉との交互作用を検討する。
- (4) 非相同末端結合修復 (NHEJ) に関連する DNA 修復酵素遺伝子多型 *XRCC4* (A247S 及び N298S) と喫煙、飲酒及び赤身肉との交互作用を検討する。

3. 研究の方法

(1) 研究対象

2001 年 10 月から 2003 年 12 月の期間に福岡市と近郊 3 地域の住民で、手術目的で福岡市の 8 つの病院に入院した年齢 20-74 歳の大腸がん患者が症例群である。対照群は、大腸がんあるいは大腸切除術の既往のない 20-74 歳の福岡市と近郊 3 地域の一般住民である。また、家族性大腸腺腫症と炎症性腸疾患の既往を有する者は症例と対照から除外した。生活習慣要因の調査を終えた 840 例の大腸がん症例と 833 例の対照のうち、遺伝子解析の同意が得られた症例 685 名と対照 778 名が今回の研究対象である。

(2) 遺伝子多型解析

[平成 21 年度]

- ① 塩基除去修復 (BER) とヌクレオチド除去修復 (NER) に関連する DNA 修復酵素遺伝子多型 *hOGGI* (Ser326Cys)、*XRCCI* (Arg194Trp 及び Arg399Gln) 及び *XPB* (Lys751Gln) を Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 法により解析する。制限酵素は、それぞれ *hOGGI* (Ser326Cys)-*Fnu4HI*, *XRCCI*(Arg399Gln)-*MspI*, *XRCCI* (Arg194Trp)-*RsaI* 及び *XPB* (Lys751Gln)-*PstI* である。電気泳動により遺伝子多型を決定する。
- ② ミスマッチ修復 (MMR) に関連する DNA 修復酵素遺伝子多型 *MSH2* (IVS12-6T>C) 及び *MSH6* (G39E) は TaqMan 法により遺伝子多型を決定する。

[平成 22 年度]

- ① 相同組み換え修復 (HRR) に関連する DNA 修復酵素遺伝子多型 *XRCC3* (Thr241Met) は PCR-RFLP 法により解析をする。使用する制限酵素は *NcoI* である。電気泳動により遺伝子多型を決定する。
 - ② 非同末端結合修復 (NHEJ) に関連する DNA 修復酵素遺伝子多型 *XRCC4* (A247S 及び N298S) は TaqMan 法により遺伝子多型を決定する。
- (3) 生活習慣要因
喫煙、飲酒、運動、肥満度及び大腸がん家族歴など生活習慣要因は面接調査表で詳細に調査されている。食事調査は、特別に作成された PC ソフトを用いて行われ、妥当性の検討もされている。したがって、遺伝子多型と環境要因との相互作用の検討ではすでに整備されたこれ

らの生活習慣要因データを使用する。

(4) 成果の取りまとめ

研究代表者は、遺伝子多型解析の実験のプロトコール作成から遺伝子多型解析、統計解析、論文作成をすべて一人で行う。平成 21 年度は DNA 一本鎖切端修復において、塩基除去修復 (BER)、ヌクレオチド除去修復 (NER) とミスマッチ修復 (MMR) に関連する修復酵素遺伝子多型と喫煙、飲酒及び赤身肉など環境要因との交互作用による大腸がんリスクを検討する。平成 22 年度は DNA 二本鎖切端修復において、相同組み換え修復 (HRR) や非同末端結合修復 (NHEJ) に関連する DNA 修復酵素遺伝子多型と喫煙、飲酒及び赤身肉など環境要因との交互作用による大腸がんリスクを検討し、論文にまとめる。

4. 研究成果

一本鎖切断修復酵素 *XRCCI* (Arg194Trp、Arg280His 及び Arg399Gln) 遺伝子多型と大腸がんリスクとの検討では、*XRCCI 399Gln/Gln* 遺伝子多型が大腸がんリスク上昇との関連が見られ、この遺伝子型を持つ者が重度飲酒者であれば大腸がんリスクの高まりがより顕著であった (図 1)。また、*XRCCI* Arg280His と Arg399Gln 遺伝子多型との交互作用が見られ、280Arg アレルと 399Gln アレルを同時に持つ者は大腸がんリスクのさらなる高まりと関連していた。一方、*XRCCI* Arg194Trp 遺伝子型と大腸がんリスクとの関連が見られなかったし、飲酒との交互作用もみられなかった。これらの遺伝子多型と喫煙との交互作用の解析では、いずれの多型も喫煙との交互作用がみられなかった。また、二本鎖切断修復酵素遺伝子多型である *XRCC3* Thr241Met 及び *XRCC4* についても検討した。全体では、これらの遺伝子多型と大腸がんとの関連が見

られなかったが、飲酒との交互作用の検討では、*XRCC3 241Met* アレルを持つ者が重度飲酒者であればより大腸がんリスクの上昇が見られた。同時に、*XRCC4 GG* 遺伝子型を持つ者は重度飲酒であれば、大腸がんリスクの高まりはより顕著であった。しかし、喫煙との交互作用の検討では、どちらの多型とも交互作用がみられなかった。以上の結果は、DNA 修復酵素遺伝子多型が飲酒と関連して、大腸発がん重要な役割をはたしていることを示唆するものである。

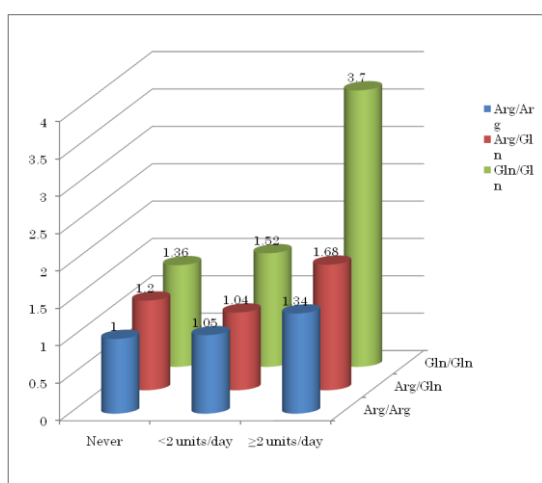


図1 飲酒と *XRCC1* Arg399Gln 遺伝子多型の交互作用による大腸がんリスクとの関連（縦軸はオッズ比、横軸は飲酒量）

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1件）

①銀光, *XRCC1* 遺伝子多型と大腸がん, 福岡大腸がん研究, 第69回日本癌学会学術総会, 2010年9月24日, 大阪, 大阪国際会議場

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

銀光 (YIN GUANG)

名古屋大学・大学院医学系研究科・特任助教

研究者番号：90444786

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし