

機関番号：13101
研究種目：若手研究（B）
研究期間：2009年度～2010年度
課題番号：21791545
研究課題名（和文） 若年婦人子宮頸癌発症要因としての喫煙に関する調査研究
研究課題名（英文） The risk of cigarette smoking for uterine cervical carcinogenesis among young Japanese population

研究代表者
西野 幸治（NISHINO KOJI）
新潟大学・医歯学総合病院・助教
研究者番号：70447598

研究成果の概要（和文）：喫煙は子宮頸癌発症に影響を及ぼすと考えられ、さらに GSTM1 null の個体においてその影響が強いものと思われた。さらに、喫煙との因果関係は不明であるものの、メチル化を介しての癌抑制遺伝子（DAPK, FHIT）の発現低下が癌化メカニズムの一因と考えられた。

研究成果の概要（英文）：In the current study, risk factors for developing cervical cancer were tobacco smoking and GSTM1 null. And inactivation of tumor-suppressor gene such as DAPK and FHIT through promoter hypermethylation is thought to be one of the mechanisms of carcinogenesis of the uterine cervix.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
H21 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
H22 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：婦人科腫瘍学

1. 研究開始当初の背景

我が国では、我が国において子宮頸癌全体として見た罹患率はやや減少もしくは横ばい状態であるが、若年者におけるヒトパピローマウイルス（HPV）感染の蔓延に伴う子宮頸癌の激増が憂慮されている。しかし、HPV

感染女性のうち実際に癌化に至るのは約 3% と少なく、HPV の持続感染、さらに宿主 DNA へのウイルス DNA 組み込み以外にも何らかのコファクターが必要とされており、そのひとつとして喫煙が考えられている。現在日本人男性喫煙率が低下する中、若年女性におけ

る喫煙率は増加しており、若年子宮頸癌の増加と喫煙との間に因果関係が存在する可能性がある。喫煙と子宮頸癌の関連は 1970 年代後半から論議されはじめ、Winkelstein W.Jr らに代表される欧米の多くの研究者により喫煙が子宮頸癌のリスクを 2~3 倍増加させるとの報告がなされ、喫煙による癌化促進が疫学データとして示された。さらに 1990 年代後半には Prokopczyk ら、Melikian らによりたばこ煙中に含まれる発癌物質が子宮頸管粘液中に同定されており、喫煙の子宮頸癌発症への関与を強く裏付ける根拠の 1 つとなっている。

・ Winkelstein W.Jr. Smoking and cancer of the uterine cervix: hypothesis.

Am J Epidemiol 1977;106(4):257-9.

・ Prokopczyk B, Cox JE, Hoffmann D, Waggoner SE. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers.

J Natl Cancer Inst 1997;89(12):868-73.

・ Melikian AA, Sun P, Prokopczyk B, El-Bayoumy K, Hoffmann D, Wang X, Waggoner S.

Identification of benzo[a]pyrene metabolites in cervical mucus and DNA adducts in cervical tissues in humans by gas chromatography-mass spectrometry. Cancer Lett 1999;146(2):127-34.

また一方で、発癌物質の代謝・排泄に関わる酵素の遺伝子多型により各個体でその代謝能力に差があることから、発癌物質に暴露された場合の疾患罹患リスクが異なること

は以前より報告があり、本疾患と喫煙の間にも遺伝的ハイリスク群の存在が予想されている。

・ Wu X, Zhao H, Suk R, Christiani DC.

Genetic susceptibility to tobacco-related cancer. Oncogene 2004;23:6500-23.

さらに、喫煙が癌化を促進するメカニズムとしてメチル化を介したエピジェネティックな癌抑制遺伝子の不活化が報告されているが、未だ明確な結論は出ていない。

本疾患の発症メカニズムが明らかになり、早期発見がなされた場合は子宮温存・妊孕性温存が可能となることより、リプロダクティブヘルス推進の観点からも、あるいは禁煙を通じた女性の全身病予防の観点からも、若年者における子宮頸癌予防・治療システムの構築は保健医療に貢献するところが大きいと思われる。若年女性における喫煙が今後ますます増加することが懸念される今日、喫煙が我が国の女性に与える影響は計り知れないものがあり、喫煙に関与する子宮頸癌発症メカニズムの解明が急がれる。

2. 研究の目的

・ 子宮頸癌発症における喫煙の関与をその発癌物質代謝酵素の遺伝子多型との関連とともに明らかにする

・ 喫煙～メチル化による癌抑制遺伝子の修飾が子宮頸癌の発症に影響しているかどうか

を明らかにする

3. 研究の方法

研究対象；子宮頸部異型上皮／子宮頸癌患者（患者群）、ならびに子宮頸部細胞診にて正常と診断されたもの（対照群）

(1) 喫煙歴調査・HPV感染ならびにその型判定

(2) 毒物代謝酵素遺伝子の SNP 多型解析
たばこ煙中の発癌物質代謝に関わるとされる CYP1A1、CYP2A6、CYP2E1、GSTM1、GSTT1、NAT2、NQO1、mEH、MPO などについて解析を行う

(3) 癌抑制遺伝子のメチル化解析
p16、MGMT、DAPK、FHIT 4つの癌抑制電子についてメチル化特異的 PCR によってメチル化状態の解析を行う

4. 研究成果

1. 喫煙率は疾患群で 41%、対照群で 18%と、有意に疾患群での喫煙率が高率であった。

2. ヒトパピローマウイルスの感染については、疾患群で 96%、対照群で 10%と疾患群で有意に高率であったが、喫煙とヒトパピローマウイルス型分類については明らかな関連性は見いだせなかった。

3. PCR 法 (TaqMan 法) による CYP1A1, CYP2E1, CYP2A6, NQO1, NAT2, mEH, MPO, GSTT1, GSTM1, 9つの毒物代謝酵素の遺伝子多型判定を行ったところ、GSTM1 null 型 (解毒活性を持たない) の頻度が疾患群で 62%、対照群で 47%と疾患群で有意に高率であり、他の遺伝子多型については両群間で差を認めなかった。

4. 癌抑制遺伝子のエピジェネティックな

変化として、喫煙によるメチル化からの機能抑制を介した癌化メカニズムが報告されている p16、MGMT、DAPK、FHIT, 4つの癌抑制遺伝子のメチル化状態をメチル化特異的 PCR にて検討したところ、DAPK、FHIT において疾患群で有意にメチル化の頻度が高かった。また、DAPK についてはリアルタイム PCR においてメチル化群の mRNA 発現レベルが非メチル化群に比し有意に低下していた。しかし、喫煙とメチル化との有意な関連は見いだせなかった。

喫煙は子宮頸癌発症に影響を及ぼすと考えられ、さらに GSTM1 null の個体においてその影響が強いものと思われた。さらに、喫煙との因果関係は不明であるものの、メチル化を介しての癌抑制遺伝子の発現低下が癌化メカニズムの一因と考えられた。

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 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

西野 幸治 (NISHINO KOJI)
新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：70447598

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：