

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03187

研究課題名(和文)分子疫学研究による胆のうがんリスク要因の解明

研究課題名(英文)A molecular-epidemiological study on risk factors of gallbladder cancer

研究代表者

菊地 正悟(Kikuchi, Shogo)

愛知医科大学・愛知医科大学・名誉教授

研究者番号：40224901

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：Helicobacter pylori抗体陰性の対象(胆道がん20例と対照13例)で、H. bilis抗体、H. hepaticus抗体陽性は、それぞれ胆道がん症例で15%と10%、対照では0%と0%であった。これらの感染が胆道がんのリスクと関係する可能性が示された。胆道がん検体529例と対照4454例のSNP解析を行った。胆道がん全体 vs. 対照および胆嚢がん153例 vs. 対照の分析で、それぞれ有意な座位が各一カ所($p=2.94E-08$ と $p=4.25E-08$)同定された。しかし、バイオバンク・ジャパンとの結果を比較する限りでは再現性は確認できないか、確認困難であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

結論的ではないが、症例対照研究によって収集した胆道がん症例と対照との比較で、Helicobacter bilisとHelicobacter hepaticusの感染が、胆道がんリスクに関係していることが示された。SNPに関しては、わが国に限定した対象を用いた研究で最大級のサンプルサイズによる分析で、胆道がん全体で1つ、胆嚢がん1つ、リスクと有意に関連するSNPが見つかった。しかし、再現性の検討が更に必要である。これらの結果は、今後の研究の必要性を示とともに、SNPの結果など、他の研究と合わせて分析することで、個々人のリスク評価を含めた胆道がんの予防方法の開発に道を開くものである。

研究成果の概要(英文)：Among Helicobacter pylori seronegative subjects (20 biliary tract cancer cases and 13 controls). Helicobacter bilis and Helicobacter hepaticus seropositive percentages were 15% and 10%, respectively in cases and 0% and 0% in controls. The results seem to indicate possible relationship between the infection and the cancer. To find SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) related with risk of biliary tract cancer in Japanese population, SNPs of 529 biliary tract cancer cases and 4454 controls (669 controls collected with the 529 cases and 3785 controls from the Tohoku University Tohoku Medical Megabank Organization). The analysis with the 529 cases and the 4454 controls gave a significant SNP($p=2.94E-08$), and the one with 153 gallbladder cancer cases and the 4454 controls did a significant SNP($p=4.25E-08$). However, it was impossible to verify the reproducibility of the results, so far as the results of the similar analysis by the Biobank Japan was referred.

研究分野：疫学

キーワード：biliary tract cancer gallbladder cancer SNP Helicobacter Spps. case control study

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

分子疫学研究のために胆道がん症例と対照のリンパ球由来 DNA と血漿を収集してきた。

胆道がんについては、一塩基多型との関連の分析が行われているが、結論的な結果は得られていない。また、*Helicobacter bilis* (*H. bilis*)、などの、腸管型 *Helicobacter* と胆道がんの関係が報告されている (Matsukura N et al., Jpn J Cancer Res. 2002 Jul;93(7):842-7.)。

2. 研究の目的

(1) 日本人の胆道がんリスクと関連する SNP(一塩基多型)を見つける

(2) 胆道がんと *H. bilis*, *Helicobacter hepaticus* (*H. hepaticus*) の関係を明確にする

3. 研究の方法

(1) 当研究グループで収集した胆道がん症例と対照、東北大学東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) の検体について、アレイデータを取得して、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) を実施した。Genotyping & Imputation & 関連解析は ToMMo が実施した。症例群は、当研究グループで収集した胆道がん検体 529 例 (胆嚢がん 153 例、肝内胆管がん 112 例、肝外胆管がん 221 例、乳頭部がん 35 例、その他の胆道がん 18 例) である。対照群は当研究グループで収集した対照群検体 669 例と ToMMo の検体 3785 例である。ToMMo の検体条件は、40 歳以上で三世代コホートに検体を提供した参加者で、膵臓がん既往者は除外した (胆道がんの既往は情報がなかった)。

SNP アレイは Japnica アレイ NEO、Imputation は SHAPEIT2 + IMPUTE4、Reference panel は 3.5KJPNv2+1KGP3 cross reference を用いた。性別矛盾・判定不能者は除外済みで、近縁関係・人種チェックは未実施である (SAIGE で解析しているため問題とならない)。解析は、SAIGE を用い、共変量は第 1 ~ 第 10 主成分、対象 SNP は MAF 0.01 & info 0.4 とした。

(2)。開発した *H. bilis* 抗体と *H. hepaticus* 抗体それぞれの測定系と市販の *H. pylori* 抗体測定キットで、胆道がん症例と対照の血漿の分析を行った。用いた *H. pylori* 抗体と *H. bilis* や *H. hepaticus* の抗体キットの間で交差性が否定できなかったために、*H. pylori* 抗体陰性の対象 (胆道がん 20 例と対照 13 例) に限った分析を行った。

4. 研究成果

(1) マンハッタンプロットは図 1 と 2 のようになった。

図 1 胆道がん患者 529 例と対照 4454 例のマンハッタンプロット

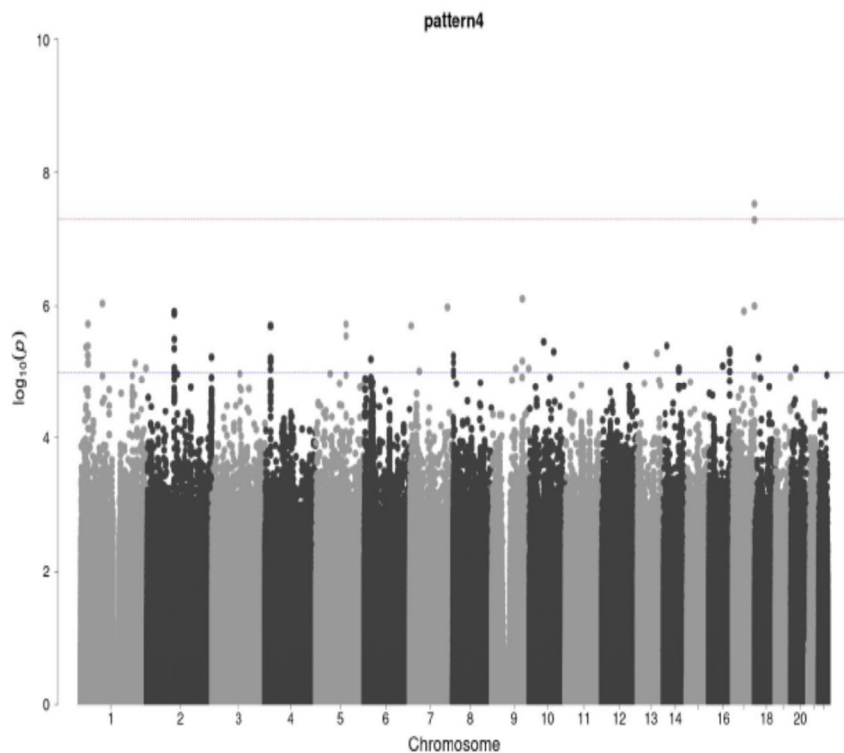
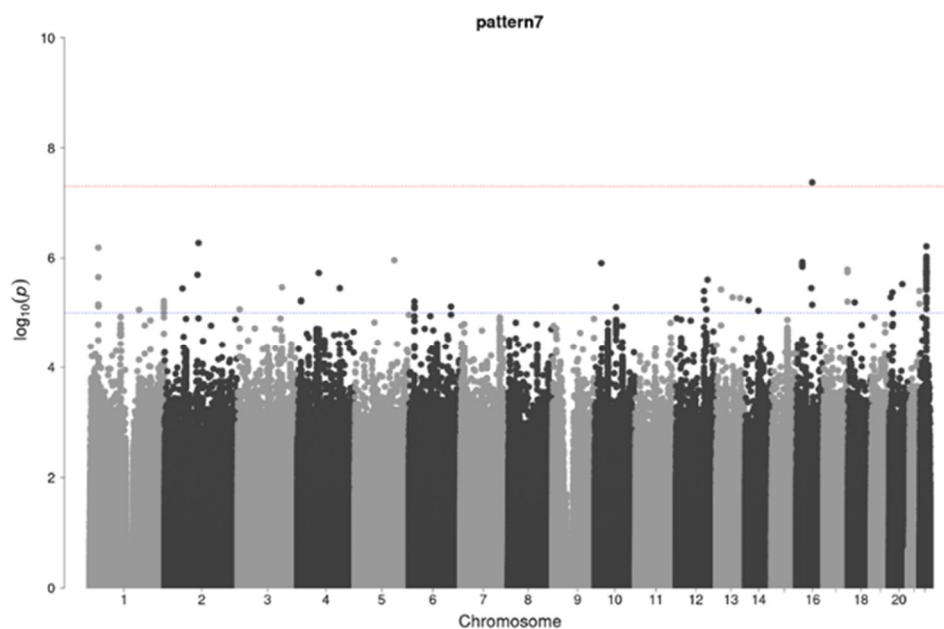


図 2 胆嚢がん患者 153 例と対照 4454 例のマンハッタンプロット



胆道がん全体と胆嚢がんの分析で、それぞれ 1 つ有意な座位 ($p=2.94E-08$ と $p=4.25E-08$) が同定された。しかし、バイオバンク・ジャパンとの結果を比較する限りでは再現性は確認できないか、確認困難であった。海外で公開されている要約統計量を含めて再解析を行う計画である。

(2)結果は下表のとおりである。*H. bilis* 抗体、と *H. hepaticus* 抗体は、それぞれ胆道がん症例で 15% と 10% が陽性だったのに対し、対照では両抗体とも陽性例はなかった。(なお、同時に行った膵がん症例 37 例では、それぞれ 27%と 16%が陽性であった。)

表 *H. pylori* 抗体陰性例の *H. bilis* 抗体、と *H. hepaticus* 抗体陽性率

TABLE 4 Seropositivity of *Helicobacter* spp. in patients who tested negative for *H. pylori* with the commercial serological test

	Biliary tract cancer group (N = 20)		Pancreatic cancer group (N = 37) ^a		Control group (N = 13)	
	N	%	N	%	N	%
Positive for anti- <i>H. bilis</i> antibodies	3 ^b	15.0	10 ^b	27.0	0	-
Positive for anti- <i>H. hepaticus</i> antibodies	2	10.0	6	16.2	0	-

Note: ELISA was performed using *Helicobacter* spp.-specific whole-cell antigens.

Cutoff values of seropositivity: 0.797 for anti-*H. bilis* antibodies, 0.598 for anti-*H. hepaticus* antibodies

All other between-group comparisons were statistically nonsignificant.

^a*p* = 0.046 for the comparison of seropositivity for anti-*H. bilis* antibodies between the pancreatic cancer group and the control group.

^bIn the 13 cases that were negative for anti-*H. pylori* antibodies but positive for anti-*H. bilis* antibodies, 8 were also positive for anti-*H. hepaticus* antibodies.

(Osaki T et al. *Helicobacter*. 2022;27:e12866. <https://doi.org/10.1111/hel.12866>)

この結果は、*H. bilis* や *H. hepaticus* の感染が胆道がんのリスクを上昇させている可能性を示すもので、結論的な成果を得るには更に研究が必要であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Osaki T, Lin Y, Sasahira N, Ueno M, Yonezawa H, Hojo F, Okuda M, Matsuyama M, Sasaki T, Kobayashi S, Tezuka S, Tanaka K, Dan N, Kuruma S, Egawa N, Kamiya S, Kikuchi S.	4. 巻 27(1)
2. 論文標題 Prevalence estimates of Helicobacter species infection in pancreatic and biliary tract cancers.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Helicobacter	6. 最初と最後の頁 e12866
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/hel.12866.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	上野 誠 (Ueno Makoto) (10520760)	地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター（臨床研究所）・その他部局等・その他 (82713)	
研究分担者	中枋 昌弘 (Nakatochi Masahiro) (10559983)	名古屋大学・医学系研究科（保健）・准教授 (13901)	
研究分担者	笹平 直樹 (Sasahira Naoli) (30401102)	公益財団法人がん研究会・有明病院 肝・胆・膵内科・部長 (72602)	
研究分担者	米澤 英雄 (Yonezawa Hideo) (60453528)	東京歯科大学・歯学部・講師 (32650)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	櫻井 美佳 (Sakurai Mika) (80508359)	東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・准教授 (11301)	
研究分担者	大崎 敬子 (Osaki Takako) (90255406)	杏林大学・医学部・教授 (32610)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関