

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年5月30日現在

機関番号：83901
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23791866
 研究課題名（和文） 日本人子宮体癌におけるホルモン代謝遺伝子多型とリスク要因に関する分子疫学的検討
 研究課題名（英文） Interaction between genetic polymorphisms in estrogen metabolism and environmental factors on Japanese endometrial cancer risk
 研究代表者
 細野 覚代（HOSONO SATOYO）
 愛知県がんセンター（研究所）・疫学・予防部・主任研究員
 研究者番号：80402600

研究成果の概要（和文）：日本人子宮体がんリスクと種々のエストロゲン代謝関連遺伝子多型との関連を症例対照研究を用いて検討した。子宮内膜に発現している 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type2 (HSD17B2) をコードする *HSD17B2* 遺伝子をはじめとしたエストロゲン代謝関連遺伝子の遺伝子多型のいずれも子宮体がんリスクと有意な関連は示されなかった。また、現在の肥満との有意な交互作用は示されなかった。

研究成果の概要（英文）：To assess the association between endometrial cancer and genetic polymorphisms in estrogen metabolism, we conducted a case-control study based on the Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center (HERPACC study). We found no significant association between genetic polymorphisms in estrogen metabolism and endometrial cancer risk and no significant interaction between these polymorphisms and current BMI.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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・婦人科腫瘍学

キーワード：遺伝子環境交互作用、エストロゲン代謝関連遺伝子多型、子宮体癌

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年日本人の子宮体がん罹患が増加している。子宮体がんの多くはエストロゲン依存性腫瘍であり、肥満との関連が多数報告されている。現在、日本人女性の Body Mass Index (BMI) は欧米に比べ明らかに低い。また、BMI の経年的な推移は高齢者においては増加傾向、それ以外では減少傾向にある (Funatogawa I et al Int J Epidemiol. 2009)。この傾向は、子宮体癌の年齢階級別罹患率がすべての階級で増加傾向であることと必ずしも一致していない。統計データでは個人内の肥満状況の変動や遺伝的背景を考慮していないことが両者の乖離の背景にあると考えられる。

(2) 近年、遺伝的背景と環境要因との交互作用（環境要因の影響力が遺伝的資質によって異なる）ががんを含む疾病リスクに影響を与えることが報告されているが、日本人子宮体癌に対する分子疫学研究はほとんど実施されていないのが現状である。

我々は以前に、アロマターゼをコードする *CYP19A1* 遺伝子多型が閉経女性の性ホルモン濃度（エストロンなど）と関連することを報告した (Kidokoro K et al. J Hum Genet. 2009)。このような性ホルモン代謝関連遺伝子と肥満との交互作用が日本人女性の子宮体がんリスクにどのような影響を与えるか検討が必要である。

(3) 本研究は複数のエストロゲン代謝関連遺伝子多型を解析対象とする予定であるが、特に 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type2 (HSD17B2) をコードする *HSD17B2* 遺伝子に注目した。HSD17B2 は子宮内膜、小・大腸、肝臓などに発現し、エストロゲンからエストロンへの変換を行うため、HSD17B2 活性がエストロゲン依存性腫瘍と関連している可能性がある。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、様々な性ホルモン代謝遺伝子の遺伝子多型およびそのハプロタイプに注目し、子宮体がんリスクとの関連を検討する。

(2) 遺伝子多型とエストロゲン曝露や生活習慣（環境要因）との交互作用についても明らかにする。特に日本人女性の遺伝的体質と肥満をはじめとする要因との背後にあるメカニズムを明らかにし、個性に合わせた生活習慣指導法確立のためのエビデンスを構築することを目的とする。

3. 研究の方法

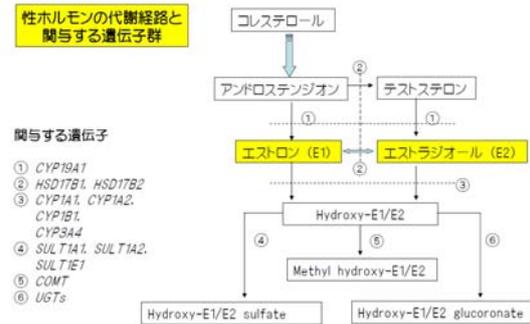
(1) 研究対象者の決定と環境要因情報の収集：当部の実施している大規模病院疫学研究 (HERPACC 研究) データベースよりエストロゲンと関連が強い子宮体がん（類内膜腺癌）114 例と対照群として非がんの女性（228 例）を選び、研究対象とした。対象者の生活習慣等の環境要因情報・臨床情報・病理学的情報を収集した。

(2) 遺伝子多型の決定：図1を参考にエストロゲン代謝に関わる遺伝子多型を複数選択した。抽出されたDNAを使って以下の遺伝子多型のジェノタイピングを行った。SNPtype法とTaqMan法を併用した。

rs4680 (*COMT*)
 rs743572 (*CYP17A1*)
 rs10046 (*CYP19A1*)
 rs1048943 (*CYP11A1*)
 rs762551 (*CYP11B1*)
 rs1800440/rs1056836 (*CYP11B1*)
 rs4917623 (*CYP2C19*)

rs2740574 (*CYP3A4*)
 rs6905370/rs827421 (*ESR1*)
 rs2676531/rs2830/rs597255/rs2676530/rs676387/rs605519 (*HSD17B1*)
 rs6564961/rs4888202/rs2955160 (*HSD17B2*)
 rs10895068 (*PGR*)
 rs1801030/rs9282861 (*SULT1A1*)
 rs3736599 (*SULT1E1*)

図1 エストロゲン代謝と関連遺伝子



(3) エストロゲン代謝関連遺伝子多型と子宮体がんリスクとの関連を推定：初診時年齢、飲酒、喫煙、現在のBody Mass Index (BMI)、運動習慣、初経年齢、出産回数、糖尿病の有無、高血圧の有無、経口避妊薬とホルモン補充療法の使用有無を調整因子としてロジスティック回帰分析によりオッズ比 (OR) と95%信頼区間 (95%CI)を調べた。

(4) エストロゲン代謝関連遺伝子多型と肥満との交互作用の検討：現在のBMIを22以下と22より大きいグループの二群に分け、層別化解析を行った。

4. 研究成果

(1) 研究対象者の特性

子宮体癌 114 例（すべて endometrioid adenocarcinoma、G1 46 例、G2 45 例、G3 21 例）と年齢でマッチングした 228 例を対象とした。年齢の中央値は症例群で 54 歳 (25-79 歳)、対照群 54 歳 (27-77 歳) ($P=0.848$)、現在の Body Mass Index (BMI)の中央値はそれぞれ 20.7 (16.0-34.3)、20.5 (15.2-30.9)であった ($P=0.285$)。症例群は飲酒者が有意に少なく ($P=0.020$)、分娩回数は少なく ($P=0.036$)、糖尿病の既往のある人が多い傾向

にあった($P=0.079$)。喫煙状況、運動習慣、初経年齢、高血圧の既往、経口避妊薬の使用については両群の間に違いはなかった。

(2) 遺伝子型の決定: ジェノタイピングを行った 24 多型のいずれも Hardy-Weinberg 平衡状態にあった。*HSD17B2* 遺伝子多型は rs4888202 と rs2955160 が連鎖不平衡状態にあった。(D' = 1, R-squared = 0.66) (図 2)

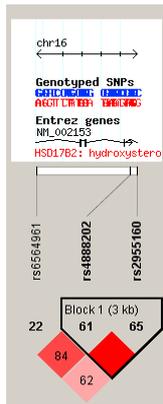
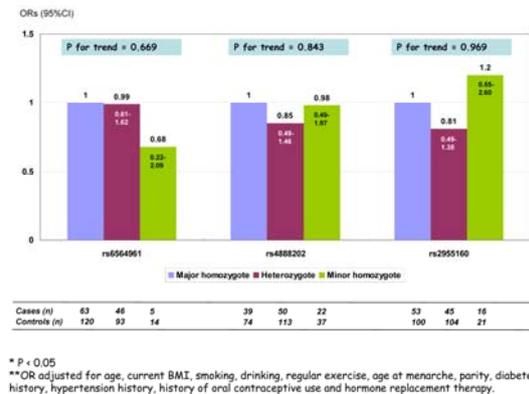


図 2 *HSD17B2* 遺伝子多型のハプロタイプ (HapMap データベースより作図)

(3) 各種遺伝子多型と子宮体がんリスクとの関連: いずれのエストロゲン代謝関連遺伝子多型も子宮体がんリスクとの関連は示されなかった。以下に *HSD17B2* 遺伝子多型 (rs6564961, rs4888202, rs2955160) の結果を示す。(図 3)

図 3 *HSD17B2* 遺伝子多型と子宮体がんリスクとの関連



Per-allele 解析の結果は、rs6564961 の OR = 0.92 (95%CI=0.62-1.36, P 値 = 0.669)、rs4888202 の OR = 0.97 (95%CI = 0.69-1.36,

P 値 = 0.843)、rs2955160 の OR = 0.99 (95%CI = 0.70-1.41, P 値 = 0.969)であり、いずれの *HSD17B2* 遺伝子多型においても日本人の子宮内膜癌リスクとは有意な関連は示されなかった。

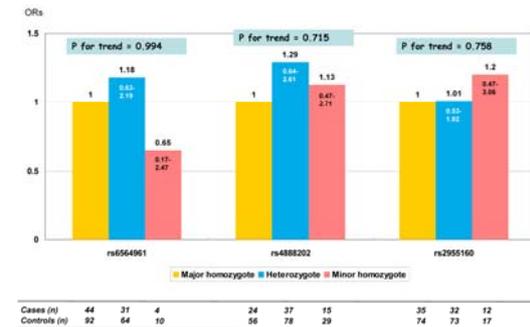
また、rs4888202 と rs2955160 のハプロタイプ解析でも、*HSD17B2* ハプロタイプ CC 型に対して、TC 型は OR = 0.90 (95%CI = 0.51-1.59, P 値 = 0.718)であった。

(4) エストロゲン代謝関連遺伝子多型と肥満との交互作用: いずれのエストロゲン代謝関連遺伝子多型も肥満との有意な交互作用は示されなかった。

以下に *HSD17B2* 遺伝子多型 (rs6564961, rs4888202, rs2955160) と子宮体がんリスクとの関連を、現在の BMI22 以下と 22 より大きい 2 グループに層別化した解析結果を示す。(図 4-(a)、4-(b))

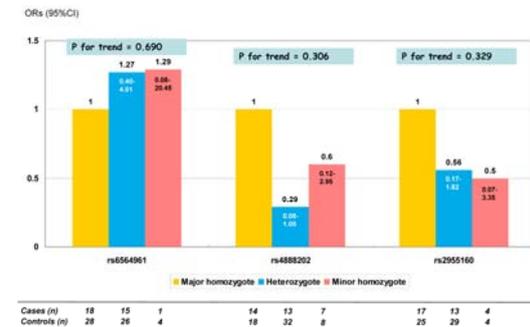
図4-(a, b) *HSD17B2* 遺伝子多型と現在のBMIとの交互作用

図4-(a) 現在のBMIが22以下の場合



* P < 0.05
**OR adjusted for age, current BMI, smoking, drinking, regular exercise, age at menarche, parity, diabetes history, hypertension history, history of oral contraceptive use and hormone replacement therapy.

図4-(b) 現在のBMIが22より大きい場合



* P < 0.05
**OR adjusted for age, current BMI, smoking, drinking, regular exercise, age at menarche, parity, diabetes history, hypertension history, history of oral contraceptive use and hormone replacement therapy.

現在の BMI と rs6564961 との交互作用は P

値 = 0.824、rs4888202 は P 値 = 0.334、rs2955160 は P 値 = 0.392 であった。

(5) まとめ：以上より、今回測定したエストロゲン代謝関連遺伝子多型はいずれも日本人の子宮体がんリスクと有意な関連は示されなかった。

また、いずれのエストロゲン代謝関連遺伝子多型も肥満との有意な交互作用は示されなかった。

本研究でとくに注目していた *HSD17B2* 遺伝子多型も同様の結果であった。

今後は別のエストロゲン代謝関連遺伝子多型と *HSD17B2* 遺伝子多型との遺伝子-遺伝子交互作用について検討する予定である。

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 1 件)

(1) 細野覚代、松尾恵太郎、伊藤秀美、田中英夫 (他 4 名) 閉経後日本人女性の子宮体癌リスクに対する *CYP19A1* 遺伝子多型と肥満との交互作用、Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 誌、査読有、Vol.12、No.10、pp.2747-2752、http://www.apocpcontrol.org/page/apjcp_iss_ues_view.php?sid=Entrez:PubMed&id=pmid:22320986&key=2011.12.10.2747

[学会発表] (計 4 件)

① 細野覚代、飲酒と *ALDH2* Glu504Lys 遺伝子多型の交互作用と日本人子宮内膜癌リスクに関する検討、第 72 回日本癌学会学術総会、2013 年 10 月 3~5 日、パシフィコ横浜

② 細野覚代、日本人女性における子宮内膜癌リスクと *HSD17B2* 遺伝子多型との関連について、第 36 回日本がん疫学・分子疫学研究学会総会、2013 年 6 月 20 日、岐阜大学サテライトキャンパス

③ 細野覚代、日本人女性におけるインスリン様成長因子 1 (*IGF-1*) 遺伝子多型と子宮体がんリスクとの関連、第 22 回日本疫学会学術総会、2012 年 1 月 28 日、学術総合センター

④ 細野覚代、日本人女性における DNA 修復遺伝子多型と子宮体がんリスクとの関連、第 50 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会、2011 年 7 月 22 日、札幌コンベンションセンター

[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

<http://www.pref.aichi.jp/cancer-center/ri/01bumon/01ekigaku/421-01-01.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

細野 覚代 (HOSONO SATOYO)

愛知県がんセンター (研究所)・疫学・予防部・主任研究員

研究者番号：80402600

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

