

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 19 日現在

機関番号：83901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460786

研究課題名(和文) 遺伝的リスクを考慮した個別化大腸がん予防の実用化への試み

研究課題名(英文) Generation of individualized risk prediction model for colorectal cancer and the impact on psychosocial and behavioral outcomes

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：(1) 日本人に特化した、遺伝的要因と環境的要因を組み合わせた個別大腸がんリスク予測モデルを構築した。ただし、Replication populationによるC統計量の検討では、モデルの妥当性は十分証明されなかったため、今後は別の研究集団での再検討が必要である。

(2) 個別乳がん予防(個別乳がんリスク予測法)の一般向け説明用コンテンツを作成した。がんに罹ったことがない健康な女性29名を対象に、この説明用コンテンツを聞いてもらった後、個別乳がんリスク予測を実施した。リスク予測結果報告後のアンケート調査では、乳がんへの不安は増強せず、がん予防への意欲がさらに高まっていた。

研究成果の概要(英文)：(1) In a derivation case-control study, six single nucleotide polymorphisms were selected for synthesis of the genetic risk score. A dose-dependent association was observed between colorectal cancer risk and genetic risk score. The c statistic for a risk prediction model which included the genetic risk score and conventional risk factors was 0.7167, versus 0.7009 with the conventional risk factors only (P=0.0013). In a replication population, corresponding c statistics were 0.6356 and 0.6391 with no statistical significance. We could indicate the possibility of the risk prediction model for colorectal cancer in Japanese populations.

(2) We conducted a pilot study to evaluate the impact of a breast cancer risk prediction model on psychosocial, behavioral, educational, and communication outcomes. Adequate information for a risk prediction did not increase cancer worry among study participants and improved their health awareness.

研究分野：がん分子疫学

キーワード：大腸がんリスク予測 健康教育 多因子疾患 遺伝カウンセリング

1. 研究開始当初の背景

日本では大腸がん罹患数が増加しており、がん部位別の罹患数は男女とも第 2 位である [年齢調整罹患率 20.5 (1975 年) 51.6 (2011 年)、2011 年の罹患患者数は 124,921 人]。大腸がんの危険因子として年齢、肥満、身体活動、喫煙や飲酒等が知られており、生活の欧米化に伴って今後も罹患数増加が予測される。しかし、日本人の大腸がん検診受診率は 22 ~ 27%と横ばいである。

近年欧米で実施された大腸がんのゲノム関連解析研究 (GWAS 研究) で、大腸がんの易罹患性に関連する遺伝子多型が複数報告されているが、これらの遺伝子多型が日本人の大腸がんリスクにも関連しているのか十分検討されていない。我々の研究グループは以前に遺伝子多型データと生活習慣情報を組み合わせた乳がんリスク予測モデルについて報告した (Sueta A et al., Breast Cancer Res Treat. 2012)。この研究は個々の遺伝的体質や生活習慣を考慮した個別化乳がんリスクを予測したが、その結果生活習慣改善 (一次予防) や検診受診 (二次予防) を促す効果も期待される。

本研究では、日本人の大腸がん易罹患性に関連する遺伝子多型を決定し、生活習慣情報を追加した大腸がんリスク予測モデルの構築を目指す。これは従来行われていた環境因子のみを使ったリスク予測モデルに比べて、より効果的なモデルとなり、個別化された大腸がん予防法として非常に有用と考える。

また、実用化に際しては検査受診者に遺伝子多型について十分な理解してもらう必要がある。遺伝医学や生活習慣指導を含めた健康教育とカウンセリング法を確立することも重要な課題である。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、欧米の先行研究から大腸がんリスクと関連する遺伝子多型を選び、日本人の大腸がんリスクと関連するか検討する。有意な関連を示す遺伝子多型を決定 (遺伝要因) し、生活習慣情報 (環境要因) とあわせて大腸がんリスク予測モデルを構築する。

(2) さらに、実用化に際しては検査受診者に common variant である遺伝子多型について正しく理解してもらう必要があるため、遺伝医学や生活習慣指導を含めた健康教育とカウンセリング法を確立することも目的とする。

その結果、個人の体質に合わせた効果的な大腸がん予防法を樹立する。

3. 研究の方法 (図 1)

(1) 大腸がんリスク予測モデルの構築

当部が実施している大規模病院疫学研究データを使って、大腸がんリスク予測モデルを作成するための Derivation population (大腸がん 558 例と非がんの対照 1116 例) と、Replication population (大腸がん 547 例と非がんの対照 547 例) を設定。

欧米の大腸がんに関する GWAS 研究のレビューし、候補となる遺伝子多型を選択し、ジェノタイピングを実施。

日本人を対象とした症例対照研究を実施して、大腸がんリスクと関連する遺伝子多型を同定。

個別性の高いリスク予測モデルを構築。

別の日本人集団で、リスク予測モデルの妥当性を検討。

個別リスク予測モデルのオッズ比、対照群でのマイナーアレル頻度、人口データ、地域がん登録の年齢階級別罹患率を使って、累積罹患リスクを算出。

(2) 個別乳がん予防 (個別乳がんリスク予測法) の一般向け説明用コンテンツの作成

説明用コンテンツ案の作成と個別インタビューによるブラッシュアップ

名古屋市内在住、44 歳 ~ 64 歳 (中央値 55 歳) のがんに罹ったことがない健康な女性 29 名を対象に、説明用コンテンツを使って、個別乳がんリスク予測法について説明後、実際に乳がんリスク予測を実施

リスク予測結果の報告時、6 ヶ月後、12 ヶ月後、24 ヶ月後に、リスク予測に対する理解度、リスク認知、説明用コンテンツへの要望、等の聞き取り調査を実施

行動変容に関するアンケート調査の実施

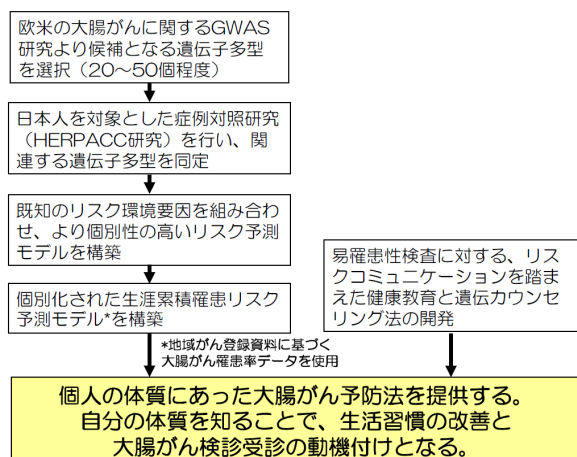


図 1 研究デザイン

4. 研究成果

(1) 大腸がんリスク予測モデルの構築

欧米の大腸がんに関する GWAS 研究のレビューし、候補となる 23 個の遺伝子多型を

選択

Derivation population を使って、23 個の遺伝子多型と大腸がんリスクとの関連を検討し、P 値が 0.1 未満となった 6 遺伝子多型 (8q24-rs6983267, 15q13-rs4779584, 15q13-rs1696961, 14q22-rs444435, 16q22-rs9929218, 3q26.2-rs1093599) を同定した。

これらの 6 遺伝子多型を用いて、polygenetic risk score を作成 (それぞれの遺伝子多型のリスクアレルの本数 [各 0-2 本] を合計) し、グループ 1 (低リスクグループ、1-4 本)、グループ 2 (中リスクグループ、5-7 本)、グループ 3 (高リスクグループ、8 本以上) に分類した。

当部のデータベースより、環境要因 (年齢、性別、喫煙、飲酒、運動習慣、現在の肥満度、大腸がんの家族歴、病院受診契機) を調整した、各リスクグループの大腸がんリスクを図 2 に示す。

低リスクグループと比較して、中リスクグループのオッズ比は 1.40 (95%信頼区間 = 1.07-1.83)、高リスクグループのオッズ比は 2.23 (1.50-3.30) であった (傾向 P 値 < 0.001)。

この結果をもとに、遺伝的要因のみのリスク予測モデル (モデル 1)、既知の環境要因のみのリスク予測モデル (モデル 2)、遺伝要因と環境要因を組み合わせたリスク予測モデル (モデル 3) を構築した。

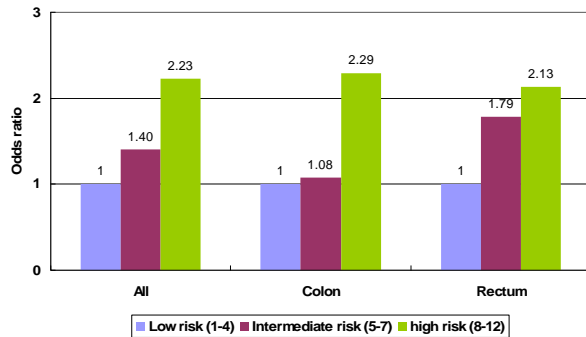


図 2 各遺伝的リスクグループの大腸がんリスク

本リスク予測モデルの ROC 解析を実施した。モデル 1 の AUC は、0.5753、モデル 2 の AUC は 0.7009、遺伝的リスクグループと環境要因を組み合わせたモデル 3 では、AUC 0.7167 となった。

遺伝的リスクグループを環境要因に追加することで、統計学に有意に AUC が増加した (P < 0.001) (図 3-(a))。

Replication population による検討では、rs4779584 と rs16969681 のみが統計学的に有意な関連を示した。

また、replication population による AUC 解析では、モデル 2 と 3 との間に有意な差は認められなかった (P = 0.5607) (図 3-(b))。

二つの study population を組み合わせた場合、モデル 2 と 3 との間に有意な差は認められた (P < 0.001) (図 3-(c))。

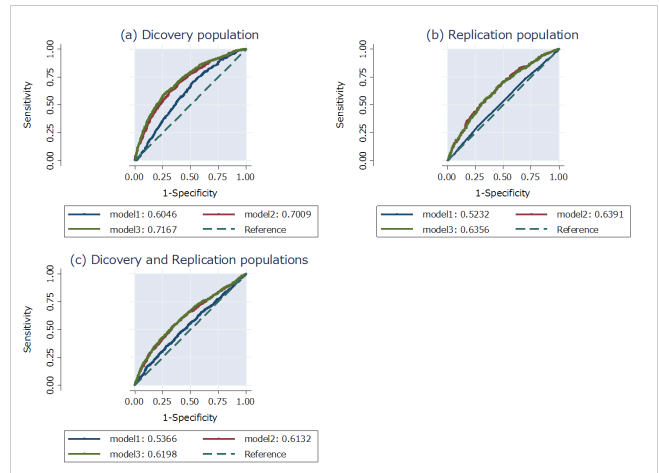


図 3 各リスク予測モデルの ROC 解析

(2) 個別乳がん予防 (個別乳がんリスク予測法) の一般向け説明用コンテンツの作成

すでに確立した乳がんリスク予測モデルを使って、従来の遺伝カウンセリングを参考に、以下の内容を含む説明用コンテンツ案を作成。

- がんや多因子疾患に関する情報提供
- 乳がんに関する情報提供
- 乳がんリスク予測モデルに関する説明
- 乳がん予防の具体的な提案

その後個別インタビューを実施して、コンテンツ案をブラッシュアップした。

2014 年 12 月に、名古屋市在住のがんに罹ったことがない健康な女性 (44-64 歳、中央値 55 歳) 29 名を対象に、個別乳がんリスク予測を実施した (図 4)。

研究参加者の属性は、学歴は高卒 8 名、専門学校 3 名、短大が 12 名で最も多く、大卒は 6 名。

乳がん検診受診状況は毎年または数年おきに受診している人が約 8 割で、非常に健康意識の高い集団と考えられた。

家族の乳がん罹患は 3 名のみで、何らかのがんとすると半数以上にがん罹患があった。

リスク予測実施前に、グループ単位で作成した説明コンテンツを聞いてもらった。約 1 カ月後、研究参加者に個別乳がんリスク予測結果を郵送した (図 5)。

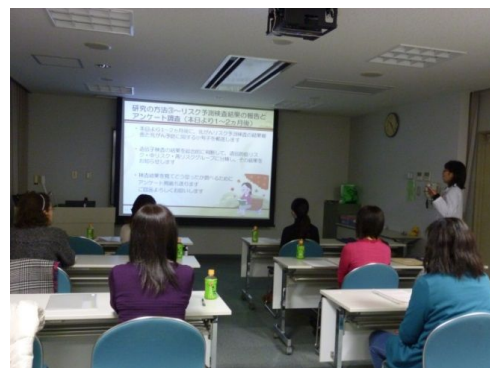


図 4 説明会の様子

①質問票調査をもとに、現在の生活習慣情報を提供

Br○○○様の基本データ

遺伝的体質：高リスク
 年齢：50歳
 身長：150cm
 体重：55kg
 BMI（肥満度）：24.4
 一日あたりの運動時間：15分
 一日あたりのアルコール量：5グラム
 一日摂取カロリー（推定）：2200kcal

あなたの遺伝的体質と現在のBMIをもとにした、あなたが75歳までに乳がんにかかる確率は、26.3%*

②リスクアレル数による遺伝的リスクグループと肥満度別75歳までの累積罹患リスク

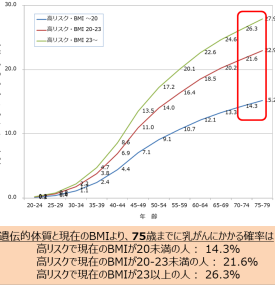


図5 結果報告書の例

遺伝的リスクグループは高リスク9例、中リスク12例、低リスク8例だった。

説明前後の個別がんリスク予測と遺伝子検査に対するイメージや、リスク予測モデルに関する理解度、がん予防への意欲について、結果送付時にアンケート調査を実施した。

説明前後の個別乳がんリスク予測と遺伝子検査に関するイメージを図6に示した。

「がんに罹る確率を知る」ことに消極的だった人々が「知っておきたい」という気持ちに変化していた。

「遺伝子検査をうけてみたい」という意欲は説明会前後であまり変化は認めなかった。「がんに罹る確率を知るのは怖い」と思わない人が増加した。

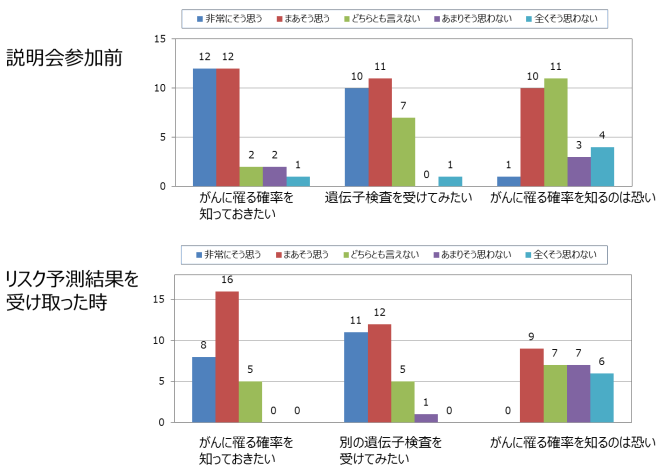


図6 個別がんリスク予測と遺伝子検査に対するイメージ

リスク予測を受ける前後のがん予防への意欲を図7に示した。

生活習慣改善、がん検診、がん予防への意欲がさらに高くなっていった。

説明会参加前

リスク予測結果を受け取った時

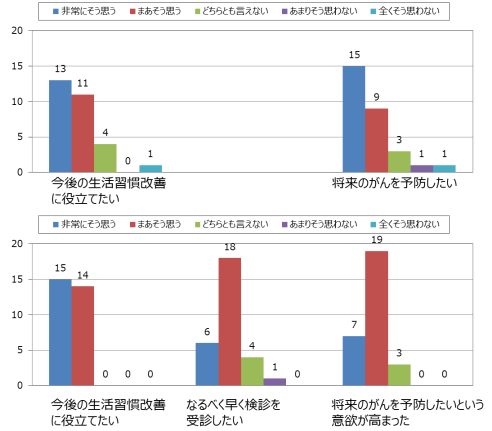


図7 個別がんリスク予測とがん予防への意欲

リスク予測結果を受け取った後、リスク予測に関する理解度を図8に示した。上段がリスク予測、下段ががん予防に関する理解度に関する質問である。

上段では、今あるがんが発見できるとか、遺伝的体質が変えられるというような知識の混乱が見られた。

一方、予防に関する質問はいずれもほぼ正しく回答されており、生活習慣改善、がん検診、がん予防への意欲がさらに高くなっていった。

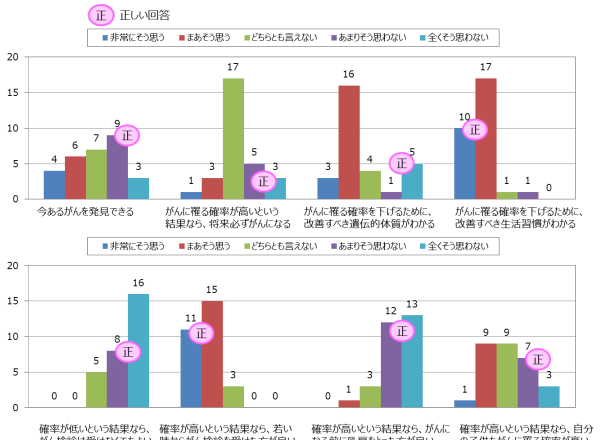


図8 個別がんリスク予測の理解度

(3) 個別がん予防実用化のための今後の課題
 日本人に特化した、遺伝的要因と環境要因を組み合わせた個別大腸がんリスク予測モデルを構築した。

ただし、Replication population による検討では、モデルの妥当性は十分証明されなかったため、今後は別の研究集団での再検討が必要である。

また、研究期間中に報告された新規候補遺伝子多型をリスク予測モデルに追加し、予測能を高める試みを行っている。

個別乳がん予防（個別乳がんリスク予測法）の一般向け説明用コンテンツの作成の試みで明らかになったのは、

- がんリスク予測に関する事前説明でがんにかかる確率を知ることに対する不安

は増強せず、がん予防への意欲がさらに高まった

- 科学的エビデンスへの理解が十分でなくても、正しい保健行動に十分な理解が得られた
 - もともと健康意識の高い人々にとって、リスク予測検査はより積極的な保健行動の動機付けになるかもしれない
 - 研究参加前のリテラシーや自分自身のがんリスクへのイメージが、検査後の心理不安に大きく影響する可能性がある
- 今後の課題として、リスク予測説明用コンテンツの改訂、情報提供や保健指導のタイミング、医療との連携を検討する必要がある。

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) Hosono, S., Ito, H., Oze, I., Watanabe, M., Komori, K., Yatabe, Y., Shimizu, Y., Tanaka, H., Matsuo, K. A risk prediction model for colorectal cancer using genome-wide association study-identified polymorphisms and established risk factors among Japanese: results from two independent case-control studies. Eur J Cancer Prev 誌, 査読あり (in press), 2015. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000213

[学会発表](計6件)

細野覚代, Trends in Japanese ovarian cancer survival 1993-2006 (J-CANSIS): 日本における子宮頸がん生存率のトレンド、第26回日本疫学会学術総会、2016年1月21~23日、米子コンベンションセンター(米子市)

細野覚代, Trends in Japanese ovarian cancer survival 1993-2006 (J-CANSIS): the impact of standard regimen, 第74回日本癌学会学術総会、2015年10月8~10日、名古屋国際会議場(名古屋市)

細野覚代, 多因子疾患としての乳がん個別予防実用化への試み~正しい保健行動につなげるために研究者は何を伝えるべきか、がん予防学術大会2015さいたま、2015年6月5~6日、ラフレさいたま(さいたま市)

細野覚代, Trends in Japanese ovarian cancer survival 1993-2006 (J-CANSIS): the impact of development of chemotherapy, 第25回日本疫学会学術総会、2015年1月21~23日、ウインクあいち(名古屋市)

細野覚代, Trend in age at menarche among non-cancer patients of Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center between 1988 and 2005, 第73回日本癌学会学術

総会、2014年9月25~27日、パシフィコ横浜(横浜市)

細野覚代, エストロゲン代謝関連遺伝子多型と閉経女性性ホルモン濃度との関連: 日本多施設共同コホート研究(J-MICC study) 横断研究、第24回日本疫学会学術総会、2014年1月25日、仙台市青年文化センター(仙台市)

[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: