

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 15 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26290046

研究課題名(和文)メンデルアンランダムイゼーション法を用いた糖尿病とがんの因果関係評価のための研究

研究課題名(英文)Evaluation of causal association between diabetes and cancer by Mendelian randomization analysis

研究代表者

津金 昌一郎 (Tsugane, Shoichiro)

国立研究開発法人国立がん研究センター・社会と健康研究センター・社会と健康研究センター長

研究者番号：40179982

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：多目的コホート研究(JPHC Study)の約3750人のがん罹患症例と約13000人のサブコホート症例のサンプルで、ケースコホートデザインでMendelian Randomization(MR)法により、糖尿病とがんリスクとの関連を検討した。糖尿病に関連する29個の1塩基多型を操作変数として解析したところ、MR法では糖尿病は全がんリスクと関連していなかった。膵がん、肝がん、大腸がんなどのがん種毎の解析でも同様の結果であった。本研究により、糖尿病曝露そのものは、がんの真の危険因子ではないことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We conducted a Mendelian randomization (MR) analysis among approximately 3,750 incident cancer cases and 13,000 subcohort participants in the Japan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC Study) to investigate an association between diabetes mellitus and cancer incidence. Using 29 single nucleotide polymorphisms as instrumental variables, the MR analysis indicated no association between diabetes and cancer. In site-specific analyses, no associations were found for pancreatic, liver, or colorectal cancer. Our findings suggest that diabetes per se may not be a true risk factor for cancer.

研究分野：疫学

キーワード：疫学研究 がんの危険因子 糖尿病 予防医学

### 1. 研究開始当初の背景

生活習慣病とがんの関係において、近年、特に注目されているのが糖尿病とがん罹患リスクの関連である。2010年には、米国糖尿病学会と米国癌学会が合同で糖尿病とがんとの関連について consensus report を発表している。また日本でも日本糖尿病学会と日本癌学会が合同委員会を立ち上げ、2013年に報告書を公表している。この報告書では、日本人の疫学研究の結果から、糖尿病は全がん、大腸がん、肝がん、膵がんのリスク増加と関連があることが示されている。しかし、このようなコホート研究をはじめとする疫学研究の結果は、交絡要因の影響による「見かけ上の関連」である可能性は否定できない。特に、性別・年齢に加え、喫煙、肥満、低身体活動など、糖尿病とがんに共通するリスク要因が存在し、これらの要因を回帰モデルにより統計学的に調整したとしても、その影響を完全に除去することはできない。一方、これらの既知のリスク要因に加え、未知のリスク要因の影響を最小化するための方法として、糖尿病患者を治療群と非治療群に割り付けてがんの罹患率を比較するランダム化比較試験が考えられるが、これは非倫理的であり現実的でない。したがって、糖尿病とがんの間に因果関係があるか否かについては、偶然性、バイアス、交絡の影響の可能性を注意深く検討し、動物実験やメカニズムに関する研究結果を参考に、総合的な視点から判断している状況である。

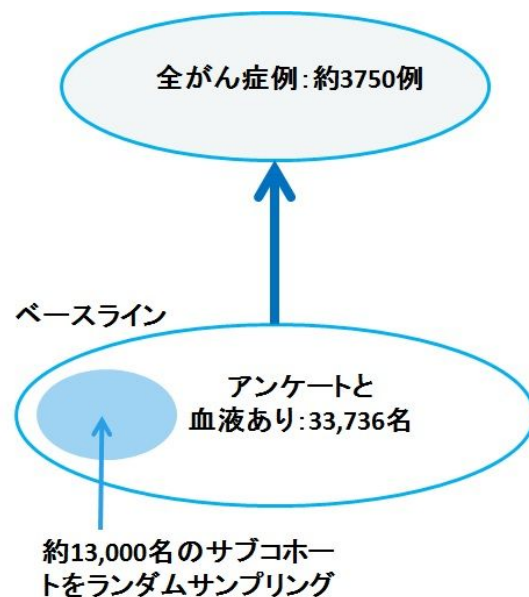
近年、交絡要因による影響を小さくする方法として Mendelian Randomization (MR) 法が注目されている。これは、遺伝子型を操作変数として交絡要因による影響を小さくすることにより、バイオマーカーなどの因子と疾病との間に因果関係があるか否かについて検討する手法である。一例としては、high-density lipoprotein (HDL) コレステロールと心筋梗塞の関連を見た研究がある(6)。通常モデルによる解析では、HDL コレステロール高値は心筋梗塞のリスク低下に関連していたが、Genome-wide association study (GWAS) において HDL コレステロールレベルに関連することが明らかとなった single nucleotide polymorphisms (SNPs) を操作変数とした MR 法では、心筋梗塞リスクとの間に関連が見られず、因果関係を否定する結果が報告されている。曝露に関連する SNP などの遺伝子型は、メンデルの法則によりランダムに選択されるため、リスクアレルを持つ群と持たない群の間の背景要因の分布は等しくなると想定され、操作変数の条件を満たす可能性が高い。また近年の全ゲノム関連解析研究 (GWAS) の進歩により、曝露に関連する SNPs が明らかになりつつあることから、MR 法は疫学研究において因果関係評価に資する手法として注目を集めている。

### 2. 研究の目的

本研究では、大規模コホート研究のデータに MR 法を適用し、2型糖尿病とがんとの間に因果関係があるか否かについて検討することを目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究で用いた研究基盤は、1990年に始まった「多目的コホート研究 (JPHC study)」(研究代表者 津金昌一郎) である。これは全国 11 か所の保健所管内に在住する 40 歳から 69 歳の地域住民約 14 万人を対象に、5 年おきに 3 回の生活習慣などに関するアンケート調査を実施するとともに、合計約 6 万人分の血液試料と健康診断データを収集し、死亡、がん、循環器疾患などのアウトカムを追跡しているコホート研究である。本研究の解析対象は、下図のベースライン調査時点でアンケート調査に回答し、血液を提供した集団とした。



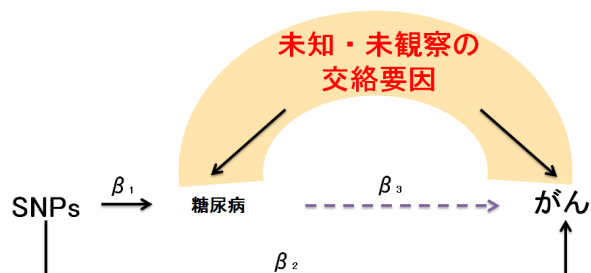
3 - 1. これまで報告された GWAS をレビューし、GWAS 基準で 2 型糖尿病と有意に関連し ( $P < 5 \times 10^{-8}$ )、東アジア人で再現性が確認された SNPs を確認した。

3 - 2. 予備的解析として、それらの SNPs を操作変数として、膵がんのコホート内症例対照研究デザイン (症例 150 人、対照 300 人)、コホート研究デザイン (約 13,000 人) で MR 法を適用し、方法論の検討を行った。

3 - 3. 糖尿病以外の曝露要因として、高血糖や高 HbA1c に着目し、先行研究のレビューにより、これらを用いた MR 法を適用する検討を行った。その際、既存の GWAS では、高血糖や高 HbA1c に関連する SNPs の十分な知見が得られていなかったため、約 13,000 人のサンプルで GWAS を行った。

3 - 4 . ケース数を増やして、安定した推定結果を得るべく、前項の図の約 3750 人のがん罹患症例と約 13000 人のサブコホート症例のサンプルで、ケースコホートデザインで MR 法により、遺伝的に規定される糖尿病とがんリスクとの関連を検討した。その際、糖尿病に関連する 29 個の SNPs を操作変数として解析した。

具体的には、下図のように SNPs と糖尿病の関連 (= 1) および SNPs とがん罹患の関連 (= 2) をそれぞれ推定し、糖尿病とがん罹患との関連の MR 推定値 (= 3) を  $2/1$  で求めた。



なお、本検討においては、SNPs が 糖尿病と関連していること、糖尿病を介してアウトカムに影響すること、未知の要因も含めアウトカムに関連する要因とは関連しないこと、の 3 つの条件を満たしていることを仮定して、MR 推定量を計算した。

#### 4 . 研究成果

4 - 1 . 先行研究のレビューの結果、GWAS 基準で有意で、東アジア人で再現性が確認された 31 個の SNPs が確認された。これらのうち、SNP チップでカバーされていなかった 1 個の SNP、Hardy-Weinberg 検定でタイピングエラーが疑われた 1 個の SNP、計 2 個を除外後、29 個の SNPs を MR 法の解析に用いることにした。

4 - 2 . 上記 SNPs を用いて予備的検討を行ったところ、曝露変数 (糖尿病既往) が 2 値変数である場合でも、MR 法が適用可能であること、ケースの数が少ないと安定した推定値が得られないことが確認された。

4 - 3 . 先行研究のレビューの結果、糖尿病と比較すると、空腹時血糖値や HbA1c については、再現性の確認された SNPs 数が少なく、MR 法を適用するための SNPs 数が十分でないと考えられた。そのため、約 13,000 人のサンプルで空腹時血糖値や HbA1c で GWAS を行ったが、MR 法で操作変数となるような SNPs の同定にはいたらなかった。

4 - 4 . ケースコホート研究デザインで、糖尿病に関連する 29 個の SNPs を操作変数として解析したところ、MR 法では糖尿病は全がんリスクと関連していなかった。膵がん、肝

がん、大腸がんなどのがん種毎の解析でも同様の結果であった。本研究により、高血糖曝露そのものは、がんの真の危険因子ではないことが示唆された。

#### 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 3 件)

1. Kiyabu GY, Sawada N, Iwasaki M, Yamaji T, Shimazu T, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group. The association between plasma C-peptide concentration and the risk of prostate cancer: a nested case-control study within a Japanese population-based prospective study. Eur J Cancer Prev. 2017 Mar 30. [Epub ahead of print]
2. Goto A, Noda M, Sawada N, Kato M, Hidaka A, Mizoue T, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, Inoue M, Kadowaki T, Tsugane S; JPHC Study Group. High hemoglobin A1c levels within the non-diabetic range are associated with the risk of all cancers. Int J Cancer. 2016 Apr 1;138(7):1741-53.
3. Hidaka A, Sasazuki S, Goto A, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Noda M, Tajiri H, Tsugane S; JPHC Study Group. Plasma insulin, C-peptide and blood glucose and the risk of gastric cancer: the Japan Public Health Center-based prospective study. Int J Cancer. 2015 Mar 15;136(6):1402-10.

[学会発表](計 2 件)

1. 後藤温, 野田光彦, 澤田典絵, 加藤昌之, 日高章寿, 溝上哲也, 島津太一, 山地太樹, 岩崎基, 笹月静, 井上真奈美, 門脇孝, 津金昌一郎. ヘモグロビン A1c とがん罹患リスク 多目的コホート研究より. がん予防学術大会 2016, 2016 年 7 月, 愛知, 国内学会ポスター .
2. 後藤温. メンデルランダムマイゼーション法による因果関係評価. がん予防学術大会 2014. 2014 年 6 月, 東京, 国内

学会シンポジウム.

〔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://epi.ncc.go.jp/jphc/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

津金昌一郎 (TSUGANE, Shoichiro)

国立研究開発法人国立がん研究センター・社会と健康研究センター・社会と健康研究センター長

研究者番号：40179982

### (2) 研究分担者

岩崎基 (IWASAKI, Motoki)

国立研究開発法人国立がん研究センター・社会と健康研究センター・部長

研究者番号：60392338

後藤温 (GOTO, Atsushi)

国立研究開発法人国立がん研究センター・社会と健康研究センター・室長

研究者番号：80644822