

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：83901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860430

研究課題名(和文) 胃癌患者の予後に関する生活習慣および心理・社会的要因の探索

研究課題名(英文) Exploration of lifestyle and psycho-social factors associated with prognosis of patients with gastric cancer

研究代表者

尾瀬 功(Oze, Isao)

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：00584509

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：胃癌罹患後の生活習慣・社会的要因・心理的要因が予後に与える影響は十分に評価されていない。そのため胃癌サバイバーコホート研究の体制を構築した。愛知県がんセンター中央病院で初回治療を行った胃癌患者を対象に、2015年1月からコホート研究を開始。2017年3月までに246名から同意を得て、追跡を継続している。

胃癌予後の改善のため、びまん型胃癌のスクリーニングを行うバイオマーカーとしてmiR-104, miR-107, miR-194の診断能の検討を行った。胃癌50名と非がん50名の血液で検討したが、十分な診断能は得られなかった。

研究成果の概要(英文)：Lifestyle factors, social factors and psychological factors were not evaluated for the effect of prognosis in patients with gastric cancer. We conducted the cohort study of gastric cancer survivors. Study subjects were patients who underwent first line therapy for gastric cancer in Aichi Cancer Center Hospital. The cohort study begun on January 2015. 243 gastric cancer survivors participated in the study by March 2017.

We conducted the cross-sectional study to evaluate the applicability of miR-104, miR-107 and miR-194 to screening for human diffuse gastric cancer. Three plasma miRNAs from 50 gastric cancer cases and 50 non-cancer controls were evaluated, however, none of them were applicable for diffuse gastric cancer screening.

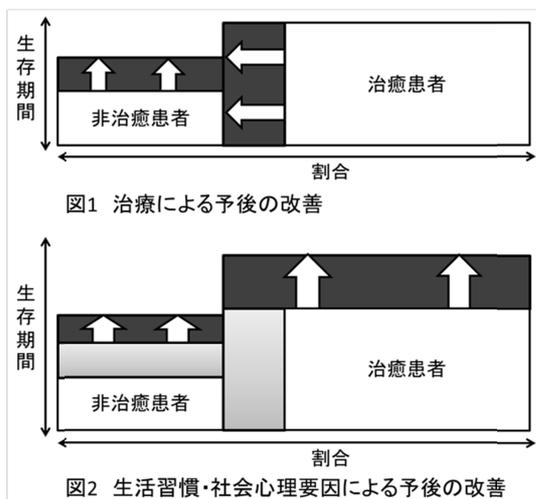
研究分野：医歯薬学

キーワード：胃癌 がんサバイバー コホート研究 臨床疫学研究

1. 研究開始当初の背景

(1) 日本ではヘリコバクター・ピロリ菌感染率の低下、がん検診や治療の進歩などにより胃がんの年齢調整罹患率・死亡率は低下している。しかし、未だにがん罹患数の1位(男性1位・女性3位)および、死亡数の2位(男性1位・女性3位)を占めている。地域がん登録データによると5年相対生存率は胃がん全体で64.3%であり、中でも胃がん患者の51.6%を占める限局期に限っては5年相対生存率は95.9%である。また、胃がんの生涯罹患リスクは男性10.9%、女性5.5%であるが、生涯死亡リスクはそれぞれ3.9%、1.8%である(がん研究振興財団 がんの統計2012)。つまり、胃がん罹患しても治療できる者が多数存在しており、胃がん以外の原因で死亡する者も多い。

図1のように、診断や治療の進歩により、治癒患者の割合の増加や非治癒患者の生存期間の延長は期待される。しかし、がん罹患後の環境要因の改善により、胃がん以外の死亡や生活習慣病など他の疾患の予防を可能にすることで、図2のように治癒患者の生存期間を更に延長する可能性がある。



近年、主に海外でがんサバイバーの環境要因と予後の関連が研究されているが、日本ではがん罹患後の環境要因を十分に評価した研究はほとんどない。そのため、本研究において胃がんサバイバーの環境要因を明らかにし、つづいて予後またはその代替指標との関連も明らかにする。

(2) 前述のように早期発見できた胃がんの予後は極めて良い。そのため、現時点では早期発見が胃がん予後の改善の中心となっている。胃がんの組織家の中でもびまん型は、検診に用いられるX線検査や上部消化管内視鏡検査での発見が難しく、進行も早いことから予後が悪い事が知られている。このびまん型胃がんを低侵襲かつ高効率でスクリーニングすることが出来れば、胃がんの予後を改善

できると考えられる。

島田らが開発したびまん型胃がんマウスモデルである double conditional knockout (DCKO) マウスモデルは E-cadherin と p53 を knockout したマウスモデルで、ヒトのびまん型胃がんに似た形態および分子機構をもつ胃がんを発症する。このマウスの解析により、血中 miR-104, miR-107, miR-194 はびまん型胃がんの発生および進展と関連して発現が上昇することが報告されており、感度80%以上、特異度90%以上で DCKO マウスのびまん型胃がんの診断が可能であった。

2. 研究の目的

(1) 胃がん患者のがん罹患後の環境要因(生活習慣・社会的要因・心理的要因)および血液検体を縦断的に調査するためのコホート研究の体制を構築する。

胃がんサバイバーの生活習慣・社会的要因・心理的要因の罹患前後の変化を記述する。

罹患後の生活習慣・社会的要因・心理的要因と予後またはその代替指標である再発、二次がん罹患、他疾患罹患との関連を評価する。

(2) びまん型胃がんの低侵襲なスクリーニングが期待されるバイオマーカー候補である miR-104, miR-107, miR-194 について、ヒト検体での診断能を検討する。

3. 研究の方法

(1) 愛知県がんセンター中央病院を受診した胃がん患者で、がん治療歴および、他臓器のがんの既往がない者を対象とした。研究参加同意取得後、がん罹患前の生活習慣を自記式質問票で収集し、治療前の血液検体を採取する。がん治療後1年後、3年後、5年後に自記式質問票を自宅に郵送し、生活習慣の調査を行う。治療後3ヶ月および1年の通院時に血液検体の採取を再び行う。

自記式質問票では飲酒・喫煙、食事、運動、歯みがきなどの生活習慣、年収、ソーシャルサポートなど社会的要因、うつや自閉症度などの心理的要因を評価する。がんの組織型、病期、治療法などの臨床情報はカルテの閲覧および院内がん登録・全国がん登録との照合によって収集する。血液検体は血清・血漿・パフィーコートに分離して保存する。パフィーコートからはさらに DNA を抽出して保存する。

(2) 愛知県がんセンター中央病院を受診した胃がん患者 50 名と、性・年齢を一致させた非がん患者 50 名を研究対象とした。胃がん患者は組織学的検査によりびまん型胃がんと診断されたものを選択した対象より自記式質問票により、飲酒・喫煙の情報を収集し、血漿から抗ヘリコバクター・ピロリ抗体価とペプシノゲン I/II を測定し、ピロリ菌感染と萎縮性胃炎の有無を評価した。対象の

血漿から RNA を抽出し、miR-103, miR-107, miR-194 を測定した。測定した miRNA は、E-cadherin/p53 double conditional knockout マウスモデルによる先行研究でびまん型胃がんの進展と関連することが示された miRNA を選択した。analysis of covariance (ANCOVA)で、飲酒・喫煙・ピロリ菌感染・萎縮性胃炎を調整した miRNA 濃度の比較を症例・対照間で行った。miRNA によるびまん型胃がんの検出能の評価には ROC 曲線とその曲線下面積(AUC)を用いた。

4. 研究成果

(1) 主な研究成果

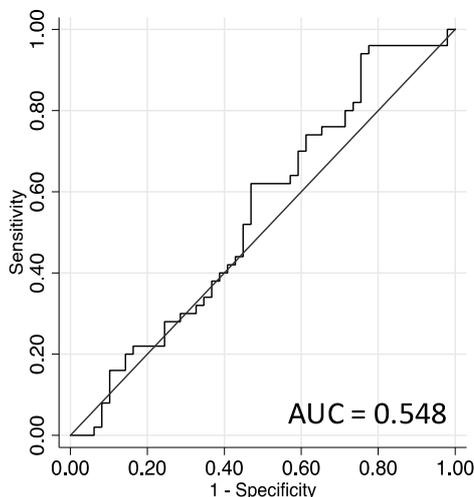
胃がんサバイバーコホートの構築。2015年1月より研究対象者のリクルートを開始し、2017年3月までに246名の研究参加同意を得た。

得られた成果の位置づけと今後の展望

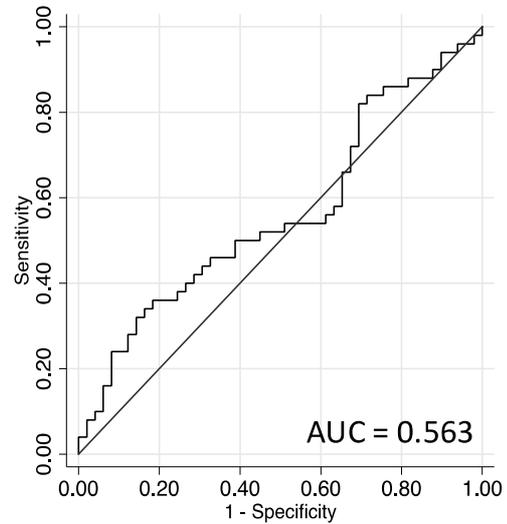
日本国内でがん罹患後の環境要因の変化を縦断的に追跡した研究は少なく、今後のがんサバイバー研究の重要な試料になると考えられる。今後は追跡を継続し、罹患後の生活変化状況を記述疫学的手法で明らかにしてゆく。また、胃がんによる死亡以外に、二次がんの罹患、生活習慣病の罹患、がん以外の死亡などのエンドポイントの収集を進め、これらエンドポイントに関連する要因を明らかにしてゆく。

(2) 主な研究結果

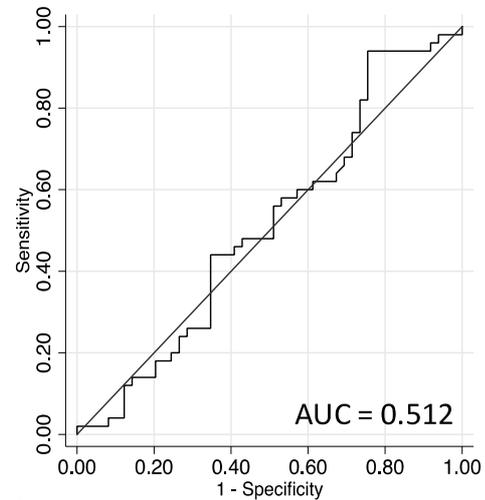
miR-104, miR-107, miR-194 のいずれも、症例・対照間で差を認めなかった。AUC はそれぞれ 0.548, 0.563, 0.512 であった(図3 (A), (B), (C))また、3つの RNA を全て用いた場合も AUC 0.616 であった(図3 (D))。病理組織を再検討し、びまん型胃がんを pure diffuse cell type と diffuse type predominant mixed type に分類し、それぞれで miR-104, miR-107, miR-194 を測定したが、症例・対照間で差を認めなかった。



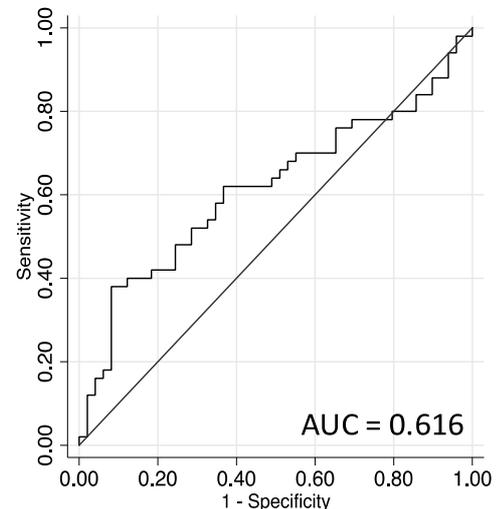
(A) miR-103



(B) miR-107



(C) miR-194



(D) Three miRNAs combined

図3 miRNA によるびまん型胃がん診断の感度・特異度の ROC 曲線 (A) miR-104, (B)

miR-107, (C) miR-104, (D) 3つの miRNA 結果の統合

得られた成果の位置づけと今後の展望

期待していた miRNA による軽微な侵襲での胃がんスクリーニングの実現は期待できなかった。これはヒトの胃がんの発がんメカニズムが多様であることが考えられる。今後は共同研究先の東京医科歯科大学分子腫瘍医科学分野とともに、miR-104, miR-107, miR-194 の関連する胃がんの特徴を明らかにしていく他、ヒトの多くの胃がんに共通のバイオマーカーあとの探索を継続してゆく。

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 2件)

Oze I, Shimada S, Nagasaki H, Akiyama Y, Watanabe M, Yatabe Y, Matsuo K, Yuasa Y. Plasma microRNA-103, microRNA-107, and microRNA-194 levels are not biomarkers for human diffuse gastric cancer. Journal of cancer research and clinical oncology. 2017;143(3):551-4. 査読あり

尾瀬功、伊藤秀美、松尾恵太郎 咽頭がん・食道がんの疫学とリスク因子 2016 消化器内視鏡 28 36-41. 査読なし

[学会発表](計 1件)

尾瀬功、細野覚代、渡邊美貴、伊藤秀美、松尾恵太郎、伊藤誠二、田中努、田中英夫 愛知県がんセンター胃がん・大腸がんサバイバーコホート研究 がん予防学術大会 2016 名古屋大学(名古屋市) 7/1/2016

6. 研究組織

(1)研究代表者

尾瀬 功 (OZE, Isao)

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：00584509