

平成 30 年 5 月 15 日現在

機関番号：83901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08792

研究課題名(和文) 遺伝的要因、環境要因を考慮した胃がんの個別化予防法の開発

研究課題名(英文) Risk prediction for gastric cancer using GWAS-identified polymorphisms, Helicobacter pylori infection and lifestyle-related risk factors in a Japanese population

研究代表者

伊藤 秀美 (Hidemi, Ito)

愛知県がんセンター(研究所)・遺伝子医療研究部・室長

研究者番号：90393123

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、2つの症例対照研究(それぞれ697例の胃がん患者と1372の非がん症例、678例ずつの症例と非がん症例)を実施した。第一研究で、年齢、ピロリ菌感染と胃粘膜萎縮で定義されるABC分類、喫煙、野菜果物摂取と、GWASで同定された遺伝子多型を用い、リスク予測モデルを構築した。第二の研究でその外的妥当性を評価した。それぞれの研究で、4つの遺伝子多型と、その他上記の予測因子を含むリスク予測モデルのAUCは0.79と0.80と、良好な判別能を有していた。本成果は、日本人胃がんのハイリスクグループの補正に有用で、個別化予防戦略への応用へつながる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We conducted two independent case-control studies, the first for model derivation (697 cases and 1,372 controls) and the second (678 and 678) for external validation. Using the derivation study data, we developed a prediction model by fitting a conditional logistic regression model using the following predictors: age, ABC classification defined by H.pylori infection and atrophic gastritis, smoking, fruit and vegetable intake, and selected GWAS-identified polymorphisms. Performance was assessed regarding discrimination (area under the curve, AUC). A combination of four GWAS-identified polymorphisms and the other predictors provided high discriminatory accuracy in both studies, with AUCs of 0.79 (95% confidence intervals, 0.77-0.81) and 0.80 (0.77-0.82), respectively. This risk prediction model, which includes genetic, biological and lifestyle-related factors, might be useful in classifying Japanese into relevant risk groups of gastric cancer for personalized prevention programs.

研究分野：がん疫学

キーワード：胃がん リスク予測 遺伝的要因 遺伝子多型 ピロリ菌感染 喫煙 野菜果物摂取 個別化予防

1. 研究開始当初の背景

日本では、胃がん罹患と死亡は、近年急激に減少しているが、いまだ、がん罹患の第一位、がん死亡の第二位を占め、公衆衛生上の主な課題である。

胃がんのリスク要因や予防要因が、疫学研究によって明らかになっている。ピロリ菌感染は最も確立されたリスクファクターのひとつで、IACR ではヒトにおける Class I の発がん物質であると分類されている。胃がんの人口寄与割合は 89% である。日本でも、国立がん研究センターが主催するがん予防研究班により、ピロリ菌感染は確実なリスク要因と認定されていて、日本人胃がんにおける人口寄与割合は 56% と推計されている。ピロリ菌感染に続く慢性的な胃粘膜萎縮も胃がんのリスク要因と考えられている。症例対照研究においてピロリ菌感染と胃粘膜萎縮による層化が胃がんリスクと関連していると示され、前向き研究においてもがん罹患をよく予測するとの報告がある。一方、世界的にも日本においても野菜果物摂取は胃がんのひとつの予防要因であることが広く知られている。また、喫煙は確立された明白なリスク要因で、11% の胃がんが喫煙に起因すると推計されている。

近年、全ゲノム関連研究 (GWAS; genome-wide association study) により、胃がんを含む様々ながんにおいて、遺伝的な発見がなされている。例えば、日本人のびまん性胃がんの感受性遺伝子多型として、*prostate stem cell antigen (PSCA)*-rs2294008 が同定されている。その他、*Mucin 1 (MUC1)*-rs4072037 など複数の遺伝子多型が胃がんの感受性遺伝子多型として GWAS により同定されている。これらの分子遺伝学の進歩が、がん予防において重要な役割を果たす可能性が考えられるが、確立されたリスク・予防要因と組み合わせ、これらの遺伝的要因がどの程度、がん予防に貢献できるかについて、これまで評価されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、GWAS で同定された遺伝子多型と、確立されたリスク要因並びに予防要因を組み合わせ、個別化予防の現場で、胃がんの高リスク者と低リスク者を判別することのできるリスク予測モデルを開発することである。

3. 研究の方法

(1) 研究対象

我々が 2 つの症例対照研究を実施した (通称 HERPACC2 と HERPACC3)。第一研究の対象者は、2001 年から 2005 年に愛知県がんセンター中央病院を受診した 697 例の胃がん患者と 1372 例の非がん対照者である。第二研究の対象者は、2005 年から 2013 年に受診した

678 例の胃がん症例と 678 例の非がん対照者である。胃がん症例と性と年齢を適合させて対照者を選定した。本研究は、愛知県がんセンター倫理審査委員会承認されている。

(2) ピロリ菌感染と胃粘膜萎縮について

対象者の血清のピロリ菌抗体価を栄研 H' ピロリ抗体を用いて測定し、抗体価 10 Unit/ml より大きい場合を陽性と定義した。また、血清ペプシノーゲン測定し、PG I 値が 70ng/ml 以下かつ PG I/II 比 3 以下を胃粘膜萎縮があると定義し、ピロリ菌感染と合わせて、4 つのグループに分類した (ABC 分類)。A: 両方陰性、B: ピロリ菌陽性、萎縮陰性、C: 両方陽性、D: ピロリ菌陰性、萎縮陽性。

(3) 生活習慣関連要因について

対象者は、研究参加時に自記式質問票により、野菜果物摂取と喫煙習慣 (現喫煙、過去喫煙、非喫煙) についてのアンケートに回答した。喫煙について、過去 1 年以内の禁煙については現喫煙とした。

野菜果物摂取量は食物頻度アンケートを使って決定し、第一研究の対象者の摂取量の 3 分位で、低、中、高摂取群に分けた。

(4) GWAS で同定された遺伝子多型について

2016 年 7 月 11 日時点の PubMed 検索により、11 遺伝子多型を選定し、対象者の白血球より抽出した DNA を用い、Taqman 法にてその多型を決定した。すべての多型は Hardy-Weinberg 不平衡の法則に則っていた。また 5% のランダムサンプリングにより、多型を再度測定し、100% の一致率であった。

(5) 統計学的手法

(2) から (4) の要因と胃癌リスクとの関連を、条件付きロジスティック回帰モデルを用いて、オッズ比と 95% 信頼区間、p 値で評価した。測定された遺伝子多型と胃がんリスクとの関連を示すオッズ比をメタ解析により統合し、p 値が 0.05 未満となる多型を選定した。選定した多型は、ABCD 分類、喫煙、野菜果物摂取とともに、リスク予測モデルに含めた。

リスク予測モデル精度は、ROC 解析による AUC を用いて、第一、第二研究それぞれの判別能を評価した。

4. 研究成果

(1) 研究対象者の特性

症例は対照者に比べて現在喫煙が多く (第一研究の症例と対照ではそれぞれ 42.2% と 31.3%、第二研究では 31.3% と 24.3%)、ピロリ菌感染者 (第一研究では 82.2% と 73.3%、第二研究では 54.2% と 48.3%) が多かった。また、症例は対照者に比べて、野菜果物摂取量が少なかった。

(2) 喫煙、低野菜果物摂取、ピロリ菌感染、胃粘膜萎縮、A B C分類と胃がんリスクとの関連について

すべての要因は、どちらの研究においても、胃がんリスクと統計学的有意な関連があった。

(3) GWASで同定された遺伝子多型と胃癌リスクとの関連について

リスク予測モデルに含む遺伝的要因の候補として、以下の11遺伝子多型を選定した。

PSCA-rs2294008, MUC1-rs4072037,
PLCE1-rs2274223, PRKAA1-rs10074991,
PRKAA1-rs13361707, UNC5CL-rs2294693,
LRFN2-rs2494938, DNAH-rs2285947,
ZBTB20-rs9841504, ASH1L-rs80142782,
rs7712641

第一研究と第二研究のメタ解析により、

と胃がんとの関連は統計学的に有意であった ($p < 0.05$)。についてはと強い連鎖不平衡にあったため、リスク予測モデルに含める要因から除外した。

(4) リスク予測モデルの構築と精度評価について

喫煙、野菜果物摂取、A B C分類、の4多型を含むリスク予測モデルを構築し、モデルの精度評価をAUCを用いて行った。AUCは、それぞれの研究において、0.7928 (95%信頼区間 0.7731 - 0.8125)と0.7952 (0.7714 - 0.8191)と、良好な判別能を有していた。

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10件)

(1) Ishioka K, Masaoka H, Ito H, Oze I, Ito S, Tajika M, Shimizu Y, Niwa Y, Nakamura S, Matsuo K. Association between ALDH2 and ADH1B polymorphisms, alcohol drinking and gastric cancer: a replication and mediation analysis. *Gastric Cancer*. 2018 (in press)

DOI: 10.1007/s10120-018-0823-0.

(2) Praud D, Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, Rosso T, Galeone C, Zhang ZF, Matsuo K, Ito H, Hu J, Johnson KC, Yu GP, Palli D, Ferraroni M, Muscat J, Lunet N, Peleteiro B, Malekzadeh R, Ye W, Song H, Zaridze D, Maximovitch D, Aragonés N, Castaño-Vinyals G, Vioque J, Navarrete-Muñoz EM, Pakseresht M, Pourfarzi F, Wolk A, Orsini N, Bellavia A, Håkansson N, Mu L, Pastorino R, Kurtz RC, Derakhshan MH, Lagiou A, Lagiou P, Boffetta P, Boccia S, Negri E, La Vecchia

C. Cigarette smoking and gastric cancer in the Stomach Cancer Pooling (StoP) Project. *Eur J Cancer Prev*. 27(2), 2018:124-133. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000290.

(3) Koyanagi YN, Ito H, Oze I, Hosono S, Tanaka H, Abe T, Shimizu Y, Hasegawa Y, Matsuo K. Development of a prediction model and estimation of cumulative risk for upper aerodigestive tract cancer on the basis of the aldehyde dehydrogenase 2 genotype and alcohol consumption in a Japanese population. *Eur J Cancer Prev*. 26(1), 2017:38-47.

DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000222

(4) Toyoshima O, Tanikawa C, Yamamoto R, Watanabe H, Yamashita H, Sakitani K, Yoshida S, Kubo M, Matsuo K, Ito H, Koike K, Seto Y, Matsuda K. Decrease in PSCA expression caused by Helicobacter pylori infection may promote progression to severe gastritis. *Oncotarget*. 9(3), 2017:3936-3945.

DOI: 10.18632/oncotarget.23278.

(5) Abe M, Ito H, Oze I, Nomura M, Ogawa Y, Matsuo K. The more from East-Asian, the better: risk prediction of colorectal cancer risk by GWAS-identified SNPs among Japanese. *J Cancer Res Clin Oncol*. 143(12), 2017:2481-2492.

DOI: 10.1007/s00432-017-2505-4.

(6) Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, Matsuo K, Zhang ZF, Ito H, Hu J, Johnson KC, Palli D, Ferraroni M, Yu GP, Muscat J, Lunet N, Peleteiro B, Ye W, Song H, Zaridze D, Maximovitch D, Guevara M, Fernández-Villa T, Vioque J, Navarrete-Muñoz EM, Wolk A, Orsini N, Bellavia A, Håkansson N, Mu L, Persiani R, Kurtz RC, Lagiou A, Lagiou P, Galeone C, Bonzi R, Boffetta P, Boccia S, Negri E, La Vecchia C. Alcohol consumption and gastric cancer risk-A pooled analysis within the StoP project consortium. *Int J Cancer*. 141(10), 2017:1950-1962.

DOI: 10.1002/ijc.30891.

(7) Ito H, Matsuo K. Molecular epidemiology, and possible real-world applications in breast cancer. *Breast Cancer*. 23(1), 2016:33-8.

DOI: 10.1007/s12282-015-0609-8.

(8) 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*. 25(6), 2016:500-7.

DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000213.

(9) Hidaka A, Sasazuki S, Matsuo K, Ito H,

Charvat H, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group.

CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms and gastric cancer risk among Japanese: A nested case-control study within a large-scale population-based prospective study. *Int J Cancer*. 139(4), 2016:759-68.

DOI: 10.1002/ijc.30130.

(10) Watanabe M, Ito H, Hosono S, Oze I, Ashida C, Tajima K, Kato H, Matsuo K, Tanaka H. Declining trends in prevalence of *Helicobacter pylori* infection by birth-year in a Japanese population. *Cancer Sci*. 106(12), 2015:1738-43.

DOI: 10.1111/cas.12821.

〔学会発表〕(計4件)

(1) Ito H, Iwasaki M, Koriyama C, Taniyama Y, Oze I, Imoto I, Ohno Y, Tsugane S, Iwata H, Matsuo K. Prediction of breast cancer risk based on common genetic variants in Japanese Women. 第76回日本癌学会総会. 2017年

(2) Ito H, Matsuo K, et al. Risk prediction for stomach cancer using *Helicobacter Pylori* infection and Atrophic gastritis, fruits and vegetables, smoking and GWAS-identified SNPs in a Japanese population. Improving Cancer Risk Prediction for Prevention and Early Detection. 2016年11月16日～19日. Orlando, Florida, USA

(3) Ito H, Oze I, Hosono S, Tanaka H, Matsuo K. Risk prediction for stomach cancer using *Helicobacter Pylori* infection and Atrophic gastritis, fruits and vegetables, smoking and GWAS-identified genetic polymorphism (PSCA-rs2294008) in a Japanese population. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2016. 2016年4月16日～20日, New Orleans, USA.

(4) Ito H, Oze I, Hosono S, Watanabe M, Tanaka H, Matsuo K. Cumulative risks of stomach cancer by PSCA polymorphism, *Helicobacter Pylori* infection and smoking history in Japan. The 34th Sapporo International Cancer Symposium. 2015年6月27日～28日、札幌市

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

特記すべきことなし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 秀美 (HIDEMI ITO)

愛知県がんセンター(研究所)・遺伝子医療研究部・室長

研究者番号: 90393123