

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：83901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03045

研究課題名(和文) クローン性造血と生活習慣曝露、生活習慣病リスクとの関連を解明する研究

研究課題名(英文) Study clarifying association between clonal hematopoiesis and life-style exposure and subsequent life-style related diseases.

研究代表者

松尾 恵太郎 (Matsuo, Keitaro)

愛知県がんセンター(研究所)・がん予防研究分野・分野長

研究者番号：80393122

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：がんを含む生活習慣病において、喫煙・飲酒等の生活習慣がどれだけ蓄積しているかをバイオマーカーで把握出来るようにすることは、疾病予防の可視化に繋がるものである。クローン性造血は其中でも可能性の高いバイオマーカーであると考えられ、本研究によって喫煙・飲酒習慣との関連、がん罹患との関連、冠動脈疾患の既往の有無、脳血管疾患の既往との関連を検討した。日本人集団における生活習慣病リスクマーカーとしてのクローン性造血の意義を検討したが、明確な関連は認められず、その応用範囲は限られると結論する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がんを含む生活習慣病において、喫煙・飲酒等の生活習慣がどれだけ蓄積しているかをバイオマーカーで把握出来るようにすることは、疾病予防の可視化に繋がるものである。本研究ではクローン性造血のバイオマーカーとしての意義を検討したが、明確なものは認められなかった。生活習慣予防におけるクローン性造血の応用は難しいと結論する。将来的な生活習慣予防に用いる他のバイオマーカーの探索、検討が求められる。

研究成果の概要(英文)：The identification of biomarkers reflecting how much lifestyle-related habits such as smoking and drinking are accumulated is important in evaluating cross-sectional risk of lifestyle-related diseases including cancer. We explored possible association of clonal hematopoiesis with smoking/drinking habit, cancer risk and cerebro/cardio vascular diseases in this study. We did not find any suggestive association in any outcomes and conclude that clonal hematopoiesis is less applicable makers on these purpose.

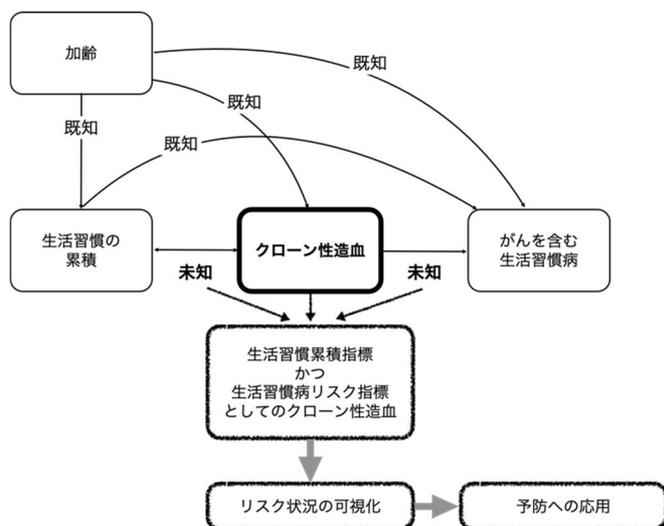
研究分野：疫学

キーワード：クローン性造血 がん 生活習慣病

1. 研究開始当初の背景

クローン性造血は、血液学的異常がなく体細胞クローンの増殖を認めた状態と定義される。次世代シーケンサー解析の進歩により、DNMT3A、TET2、ASXL1等の遺伝子に認められるクローン性造血が健常人において加齢と相関することが見いだされた(Jaiswal S et al. NEJM2014)。その後造血器腫瘍(Genovese G et al. NEJM 2014)、再生不良性貧血の白血病化(Yoshizato T et al. NEJM2015)、二次性の造血器腫瘍(Sperling AS et al. Nat Rev Cancer 2017)や、全生存率の低下(Jaiswal NEJM2014)、脳梗塞(Jaiswal NEJM2014)、粥状硬化性心血管疾患(Jaiswal et al. NEJM 2017)のリスク増加と関連しているという報告もなされ、造血器腫瘍に限らず様々な生活関連疾患との関連を示すことが示されつつある。

前述の通りクローン性造血は加齢とともに頻度が増加するが、加齢と平行して累積した喫煙や飲酒といった環境要因の代替指標である可能性がある。クローン性造血との



関連が強く示唆されている急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群等の造血器腫瘍、脳梗塞、心血管疾患は、喫煙がリスクを上昇させることが示されており、この仮説を支持すると考える事が出来る。しかし、これまでに環境要因とクローン性造血の関連について検討した研究は国内外を通じてない。また、クローン性造血が悪性疾患をはじめとする生活習慣関連疾患のリスクと関連している可能性についても十分な検証がなされていない。

2. 研究の目的

本研究では、大規模な分子疫学研究により下記を明らかにすることを目的とする。

(1) クローン性造血と喫煙、飲酒との関連を明らかにし、クローン性造血が経年的に蓄積される両環境要因による遺伝子変異である事を明らかにする。

(2) クローン性造血が、造血器腫瘍以外の悪性腫瘍をはじめとする生活習慣関連疾患のリスク要因となっている事実を明らかにする。

3. 研究の方法

本研究の実施は下記の通りである。

(対象者)

本研究の対象者は、2001～2013年の間、愛知県がんセンター病院で実施された愛知県がんセンター病院疫学研究プログラム(HERPACC研究)の参加者とする。HERPACC研究では、初診患者を対象にリクルートが行なわれ、参加者から自記式調査票による生活習慣の情報、血液サンプル、疫学情報、遺伝子情報を用いた研究への参加同意が得られている。約25,000人のシーケンス可能なDNAサンプルを伴う対象者が収集されている。本研究では1)、2)の目標のため、下記のような対象者集団を設定する。

(1) 非がん者より(非喫煙・軽度喫煙・重度喫煙)と(非飲酒、軽度飲酒、重度飲酒)を組み合わせた9グループ計720名を無作為に抽出

(2)(A) 喫煙あるいは飲酒の影響が著しい食道がん180名、肺癌700名とこれらに性・年齢を適合させた非がん対照1760名(1:2マッチング)を抽出

(B) 1、2の非がん者集団を複合させ、循環器疾患・脳血管疾患の既往者と非既往者にて横断的解析を行う集団。

(シーケンス)

Yoshizato T et al. NEJM 2015の結果に基づき、日本人におけるクローン性造血で頻度の高いDNMT3A, TET2, ASXL1を含む28遺伝子の標的シーケンスを末梢血DNAを対象に実施する。アンプリコンの作成には、Fluidigm社JUNOを用いる。またシーケンスには、Illumina社NextSeqを用いる。得られた配列情報は、BWA, picard, gatk等の解析ツールを用いて検討する。28遺伝子座の変異は既存報告またはCOSIMCデータベースに基づいて判定し、対象者をクローン性造血の有無に判別する。

(統計解析) 目的1に関して、クローン性造血の有無に関する多変量ロジスティック分析を行い、喫煙・飲酒等の環境要因の非がん者におけるクローン性造血に関する影響を検討する。喫煙量・飲酒量間のクローン性造血に対する相加的作用についても検討を行う。また、既に測定済のALDH2等の遺伝子環境要因相互作用が知られている遺伝子多型の影響も探索的に実施する。目的2に関しては、クローン性造血の有無の食道がん・肺がんリスクへの影響を多変量ロジスティック回帰分析にて検討する。心血管疾患への影響に関して、12の対象者のうち非がん者を、既往歴から心血管疾患有病者、非有病者で比較する多変量ロジスティック回帰分析を実施する。何れの解析においてもオッズ比とその95%信頼区間を関連性の指標として用いる。

4. 研究成果

(1) 喫煙・飲酒との関連

非飲酒・軽度飲酒・重度飲酒と非喫煙・軽度喫煙・重度喫煙の組み合わせ9群におけるクローン性造血の頻度に明確な差は認められなかった。
従来報告のあった年齢との関連に関しても明確な関連が認められなかった。

(2) 食道がん・肺がんリスクとの関連、脳血管・冠動脈疾患既往との関連

食道がん、肺がんリスク並びに脳血管・冠動脈疾患既往との間に明確な関連を認めなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Lin Yingsong, Nakatochi Masahiro, Hosono Yasuyuki, Ito Hidemi, (中略), Mori Masaki, Risch Harvey, Setiawan Veronica W., Tsugane Shoichiro, Wakai Kenji, Yoshida Teruhiko, Matsuda Fumihiko, Kubo Michiaki, Kikuchi Shogo, Matsuo Keitaro	4. 巻 11
2. 論文標題 Genome-wide association meta-analysis identifies GP2 gene risk variants for pancreatic cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-16711-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Koyanagi Yuriko N., Suzuki Etsuji, Imoto Issei, Kasugai Yumiko, Oze Isao, Ugai Tomotaka, Iwase Madoka, Usui Yoshiaki, Kawakatsu Yukino, Sawabe Michi, Hirayama Yutaka, Tanaka Tsutomu, Abe Tetsuya, Ito Seiji, Komori Koji, Hanai Nobuhiro, Tajika Masahiro, Shimizu Yasuhiro, Niwa Yasumasa, Ito Hidemi, Matsuo Keitaro	4. 巻 80
2. 論文標題 Across-Site Differences in the Mechanism of Alcohol-Induced Digestive Tract Carcinogenesis: An Evaluation by Mediation Analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 1601 ~ 1610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-19-2685	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	尾瀬 功 (Oze Isao) (00584509)	愛知県がんセンター(研究所)・がん予防研究分野・主任研究員 (83901)	
研究分担者	中枋 昌弘 (Nakatochi Masahiro) (10559983)	名古屋大学・医学系研究科(保健)・准教授 (13901)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	伊藤 秀美 (Ito Hidemi) (90393123)	愛知県がんセンター（研究所）・がん情報・対策研究分野・分野長 (83901)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関