

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 22 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25460745

研究課題名(和文) がん化学療法時における栄養摂取量についてのゲノム情報を加味したエビデンスの確立

研究課題名(英文) Research of optimal nutrition to cancer patients with palliative care based on genome information

研究代表者

菱田 朝陽 (Hishida, Asahi)

名古屋大学・医学系研究科・講師

研究者番号：40447339

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)：今回の研究で同意の得られた59例の消化器がん患者について、各種遺伝子型と生命予後、体重減少との関連について解析を行った。結果、IL-1RN VNTRの2-repeat alleleをもつ人、IL-6 -634 G/G遺伝子型を持つ人、IL-10 -1082 A/G遺伝子型を持つ人、のそれぞれにおいて、調整ハザード比が9.20, 41.01, 6.49と、有意に生命予後が悪くなることが観察された。また、体重減少についての解析では、AKT1 rs1130233遺伝子多型のAアレルを持つ人において、半年以内に5%以上の体重減少を起こすリスクの調整オッズ比が4.57と、有意なリスクの上昇が観察された。

研究成果の概要(英文)：Using the data from 59 gastrointestinal cancer patients under palliative care who gave us informed consent, we conducted the analyses of the influence of genotypes on the survival and the risk of weight loss of these patients. As a result, significantly worse survival in those with the IL-1RN VNTR 2-repeat allele, those with the IL-6 -634 G/G genotype, or those with the IL-10 -1082 A/G genotype was observed (with the adjusted hazard ratios of 9.20, 41.01 or 6.49, respectively), whereas those with the AKT1 rs1130233 A allele had significantly increased risk of weight loss of more than 5% within 6 months (with the adjusted odds ratio of 4.57), suggesting the feasibility and usefulness of genetic testing in cancer palliative care.

研究分野：疫学・予防医学

キーワード：消化器外科学 遺伝子多型 緩和医療学 がん悪液質 消化器がん

1. 研究開始当初の背景

消化器がんをはじめとする進行期がん患者に対して、近年、緩和化学療法が外来でも行われるようになってきており、がん患者の食物摂取量の低下とがんによる全身性の慢性炎症・代謝異常に伴う体重減少、QOL と治療コンプライアンスの低下がしばしば問題となり、EPA 投与による免疫栄養療法などの栄養介入などが試みられているが、これら進行期がん患者の予後に関わる遺伝的要因を含めた因子に関するエビデンスは国際的にみてもまだ少ない。

2. 研究の目的

本研究では、化学療法中の進行期消化器がん患者を中心とする緩和期がん患者において、患者の遺伝子多型が患者の生命予後や体重減少に与える影響を評価し、遺伝子多型を調べることにより、遺伝的体質を加味した適切な栄養介入のエビデンスを確立することを最終目標とした。

3. 研究の方法

三重県伊賀市にある公立病院、伊賀市立上野総合市民病院の外来化学療法中 (同院・がんサポート・免疫栄養療法センター通院中) および同院入院中の消化器外科患者に対し、インフォームド・コンセントを得た後、採血と食生活に関するアンケートを行い、パフィーコートから得られた DNA から PCR-CTPP 法 (浜島ら, Jpn J Cancer Res 2000) により遺伝子型を決定し、患者の遺伝子型や栄養摂取状況が患者の生命予後や体重減少 (6 か月以内に 5%以上の体重減少と定義) に与える影響を比例ハザードモデル・ロジスティックモデルを用いて解析・評価した。また、近年がん化学療法における補助療法として注目されている、カルニチンの血中濃度にカルニチントランスポーターをコードする *CPT1*, *CPT2* の遺伝子多型が与える影響についても、健常人血漿サンプルを用いて評価した。

4. 研究成果

研究期間内に、66 例の消化器がん患者から同意を取得し、うち 59 例 (胃がん 11 例、大腸がん 40 例、膵臓がん 5 例、食道がん 2 例、胆管がん 1 例) から遺伝子型と十分な臨床予後情報 (但し、体重減少については 51 例) が得られたので、これらの対象者について解析を行った。

(1) 炎症性サイトカイン遺伝子多型と緩和期消化器がん患者の生命予後について:

まずはじめに、進行期がん患者の全身性慢性炎症の鍵を握ると考えられる、炎症性サイトカインの遺伝子多型 (*IL-1B* C-31T, *IL-1RN* VNTR, *IL-6* C-634G, *IL-8* T-251A, *IL-10* T-819C と *IL-10* A-1082G の各遺伝子多型) が患者生命予後、および患者の体重減少に与える影響について評価した。その結果、

IL-1RN VNTR の 2-repeat アレル、*IL-6* -634 G/G 遺伝子型、*IL-10* -1082 A/G 遺伝子型をもつ者において、各々、性・年齢・臨床病期・がん種による調整ハザード比 (adjusted odds ratio [aOR]) 9.20, 41.01, 6.49 ($P = 0.014, 0.001, 0.046$)、と有意に予後不良であることが示された (表 1、図 1)。

comparison groups	aHR-1	aHR-2
<i>IL-1B</i> C-31T (rs1143627)		
all 3 genotypes	0.97 (0.41-2.25)	0.66 (0.29-1.49)
vt. hetero+vt. homo vs. wt. homo	1.09 (0.31-3.85)	0.78 (0.22-2.84)
vt. homo vs. others	0.78 (0.17-3.69)	0.30 (0.05-1.66)
<i>IL-1RN</i> VNTR*		
all 3 genotypes	8.36 (2.08-33.66)	8.89 (2.05-38.54)
vt. hetero+vt. homo vs. wt. homo	6.85 (1.24-37.83)	9.20 (1.56-54.39)
vt. homo vs. others	-	-
<i>IL-6</i> C-634G (rs1800796)		
all 3 genotypes	2.68 (1.02-7.05)	2.63 (0.95-7.26)
vt. hetero+vt. homo vs. wt. homo	1.91 (0.66-5.57)	1.71 (0.59-4.97)
vt. homo vs. others	17.91 (2.71-118.49)	41.01 (4.66-360.94)
<i>IL-8</i> T-251A (rs4073)		
all 3 genotypes	0.80 (0.35-1.83)	1.14 (0.45-2.87)
vt. hetero+vt. homo vs. wt. homo	0.88 (0.30-2.60)	1.19 (0.38-3.71)
vt. homo vs. others	0.45 (0.05-3.84)	1.10 (0.12-9.95)
<i>IL-10</i> T-819C (rs3021097)		
all 3 genotypes	1.00 (0.45-2.24)	0.94 (0.39-2.28)
vt. hetero+vt. homo vs. wt. homo	1.30 (0.41-4.11)	1.01 (0.31-3.22)
vt. homo vs. others	0.51 (0.06-4.06)	0.73 (0.09-5.72)
<i>IL-10</i> A-1082G (rs1800896)		
A/G vs. A/A	2.65 (0.55-12.69)	6.49 (1.04-40.69)

表 1. サイトカイン遺伝子多型と消化器がん患者の生命予後 (aHR-1: 性・年齢・臨床病期調整ハザード比、aHR-2: 性・年齢・臨床病期・がん種調整ハザード比)

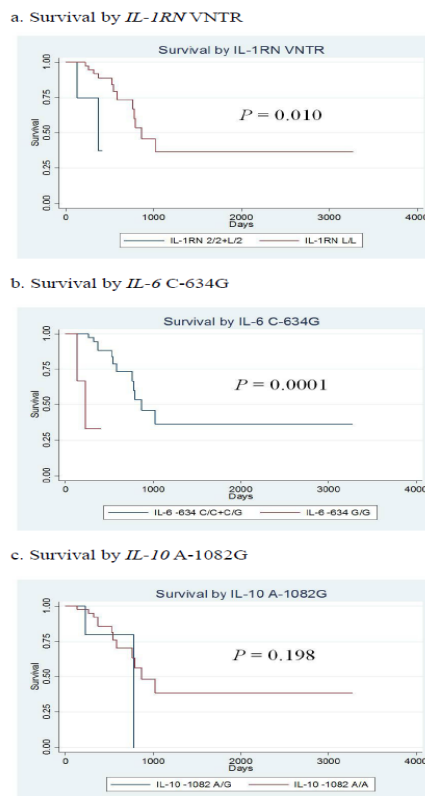


図 1. サイトカイン遺伝子多型と消化器がん患者の生命予後 (P値: Logrank test.)

これら炎症性サイトカインの遺伝子多型と体重減少の関連解析については、有意差は得られなかった。

(2) AKT1 rs1130233 遺伝子多型と緩和期消化器がん患者の体重減少について：

次に、欧米での既報において膵がん患者の体重減少と関連のみられた (Avanら、Plos One 2014)、AKT1 rs1130233 遺伝子多型と患者生命予後・患者の体重減少について解析を行った。AKT1 rs1130233, ICAMI rs281432, SELP rs6128, TNFRSF1A rs4149570 と LIF rs929271 の各遺伝子多型について、同様に患者生命予後・体重減少に与える影響について解析を行ったところ、AKT1 rs1130233 の A アレルをもつ対象者において、有意な体重減少リスクの増加をみとめた (表 2)。

SNP & genotype	WL (+)	WL (-)	crude OR	aOR-1	aOR-2
SELP rs6128					
A/A	8	3	1	1	1
A/G	15	12	0.46 (0.10-2.16)	0.45 (0.09-2.16)	0.71 (0.13-3.80)
G/G	9	4	0.84 (0.14-4.97)	0.82 (0.13-5.03)	1.38 (0.19-9.91)
AKT1 rs1130233					
G/G	6	9	1	1	1
A/G	20	6	5 (1.26-19.8)	6.20 (1.42-27.0)	7.11 (1.41-35.7)
A/A	6	4	2.25 (0.43-11.5)	2.23 (0.42-11.8)	2.23 (0.39-12.6)
A/G+A/A	26	10	3.9 (1.10-13.8)	4.37 (1.17-16.2)	4.57 (1.14-18.3)
ICAMI rs281432					
C/C	13	10	1	1	1
G/C	15	5	2.2 (0.61-7.88)	2.15 (0.59-7.80)	2.41 (0.62-9.32)
G/G	2	3	0.48 (0.06-3.43)	0.50 (0.07-3.60)	0.76 (0.09-5.87)
TNFRSF1A rs4149570					
G/G	9	9	1	1	1
T/G	19	7	2.71 (0.76-9.63)	2.77 (0.70-10.9)	2.55 (0.60-10.7)
T/T	4	3	1.33 (0.22-7.74)	1.27 (0.20-8.02)	1.15 (0.16-7.97)
LIF rs929271					
T/T	10	5	1	1	1
G/T	18	11	0.81 (0.68-5.85)	0.82 (0.21-3.08)	0.87 (0.21-3.50)
G/G	4	3	0.66 (0.10-4.20)	0.69 (0.10-4.46)	0.72 (0.10-5.01)

表 2. AKT1, ICAMI, SELP, TNFRSF1A, LIF 遺伝子多型と体重減少リスク (WL: 体重減少、aOR-1: 性・年齢調整オッズ比、aOR-2: 性・年齢・臨床病期調整オッズ比。)

これら遺伝子多型と患者生命予後の間には有意な関連はみられなかった。

(3) 葉酸代謝酵素遺伝子多型と緩和期消化器がん患者の生命予後・体重減少について：

近年、日本人の進行期胃がん患者において、葉酸代謝遺伝子である MTHFR と TS の遺伝子多型が患者の生命予後に関連する (設楽ら、CEBP 2010) との報告があったため、本研究においても、葉酸代謝遺伝子多型である、MTR rs1805087, MTRR rs10380, MTHFR C677T (rs1801133), MTHFR A1298C (rs1801133) and SHMT C1420T (rs1979277) の各遺伝子多型と患者生命予後、および体重減少リスクとの関連について解析を行ったが、有意な相関はみられなかった (表 3, 4)。

Comparison groups	aHR-1	aHR-2
MTHFR C677T (rs1801133)		
all 3 genotypes	0.74 (0.36-1.55)	0.97 (0.49-1.95)
vt. hetero+vt. homo vs. wt. homo	0.81 (0.27-2.49)	1.70 (0.50-5.76)
vt. homo vs. others	0.43 (0.08-2.17)	0.41 (0.08-2.03)
MTHFR A1298C (rs1801133)		
all 3 genotypes	0.97 (0.33-2.87)	0.67 (0.22-2.03)
vt. hetero+vt. homo vs. wt. homo	0.98 (0.33-2.96)	0.67 (0.22-2.08)
MTR A2756G (rs1805087)		
all 3 genotypes	0.42 (0.13-1.38)	0.42 (0.12-1.43)
vt. hetero+vt. homo vs. wt. homo	0.42 (0.13-1.39)	0.42 (0.12-1.44)
MTRR rs10380 (His595Tyr)		
all 3 genotypes	1.53 (0.47-4.97)	2.55 (0.62-10.5)
vt. hetero+vt. homo vs. wt. homo	2.02 (0.50-8.12)	3.10 (0.66-14.5)
SHMT C1420T (rs1979277)		
all 3 genotypes	0.45 (0.09-2.21)	0.16 (0.02-1.11)
vt. hetero+vt. homo vs. wt. homo	0.45 (0.09-2.21)	0.16 (0.02-1.11)

表 3. 葉酸代謝酵素遺伝子多型と消化器がん患者の生命予後 (aHR-1: 性・年齢調整ハザード比、aHR-2: 性・年齢・臨床病期調整ハザード比)

SNP & genotype	WL	WL (-)	aOR-1	aOR-2
MTHFR C677T (rs1801133)				
C/C	10	8	1	1
C/T	15	8	1.47 (0.41-5.26)	1.73 (0.44-6.80)
T/T	7	3	1.83 (0.35-9.54)	2.50 (0.43-14.63)
C/T + T/T	22	11	1.57 (0.48-5.13)	1.93 (0.54-6.92)
MTHFR A1298C (rs1801133)				
A/A	21	15	1	1
A/C + C/C	10	4	1.62 (0.42-6.23)	0.79 (0.16-3.83)
MTR A2756G (rs1805087)				
A/A	19	11	1	1
A/G + G/G	13	8	0.87 (0.27-2.84)	1.37 (0.37-5.12)
MTRR rs10380 (His595Tyr)				
C/C	28	15	1	1
C/T + T/T	4	4	0.53 (0.12-2.46)	0.40 (0.08-2.02)
SHMT C1420T (rs1979277)				
A/A	22	14	1	1
A/C + C/C	10	5	1.30 (0.37-4.66)	1.45 (0.38-5.54)

表 4. 葉酸代謝酵素遺伝子多型と体重減少リスク (WL: 体重減少、aOR-1: 性・年齢調整オッズ比、aOR-2: 性・年齢・臨床病期調整オッズ比。)

(4) カルニチントランスポーター遺伝子と血中遊離カルニチン濃度の関連について：

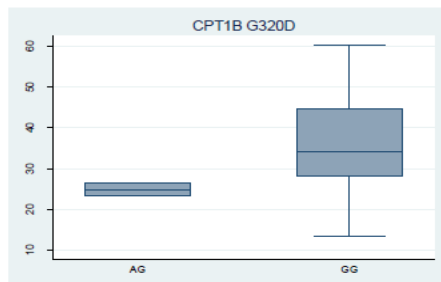
同意の得られた健常人 218 名の血漿および DNA を用いて、カルニチントランスポーター遺伝子である CPT1B, CPT2 の遺伝子多型 (CPT1B G320D, S427C, c.282-18 C>T, p.E531K 遺伝子多型、CPT2V368I 遺伝子多型) が血漿遊離カルニチン濃度に与える影響を調べた。結果、いずれの遺伝子多型も血漿遊離カルニチン濃度に有意な影響を与えず、カルニチン投与時にはこれらの遺伝子型を考慮する必要がないであろう可能性が示唆された (表 5、図 2)。

SNP	遺伝子型	n	血漿カルニチン 濃度(μmol/L)	P ANOVA	P ANCOVA
CPT1B G320D	G/G	216	36.0 ± 10.4	0.133	0.299
	A/G	2	24.9 ± 2.3		
	A/A	0	-		
CPT1B S427C	G/G	63	37.0 ± 11.0	0.538	0.715
	G/C	110	35.2 ± 10.2		
	C/C	45	36.2 ± 10.2		
CPT1B c.282-18 C>T	C/C	62	36.1 ± 10.1	0.636	0.980
	T/C	105	35.3 ± 10.4		
	T/T	51	37.0 ± 10.9		
CPT1B p.E531K	G/G	62	36.1 ± 10.1	0.509	0.851
	A/G	104	35.2 ± 10.4		
	A/A	52	37.2 ± 11.0		
CPT2 V368I	A/A	110	35.4 ± 10.4	0.398	0.674
	A/G	89	37.0 ± 10.5		
	G/G	19	34.0 ± 10.5		

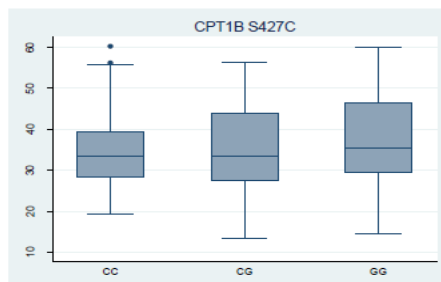
表 5. CPT1B, CPT2 遺伝子多型と血漿遊離カルニチン濃度

(↓単位: μmol/L)

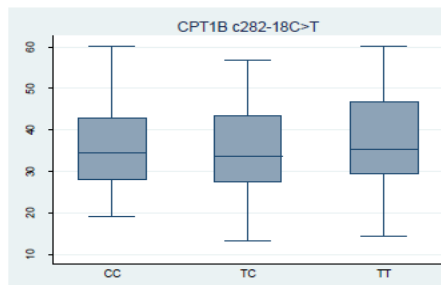
A. CPT1B G320D



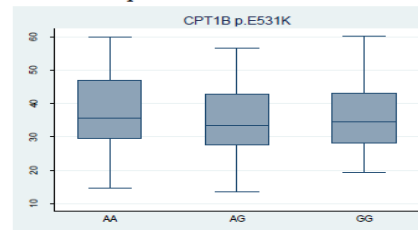
B. CPT1B S427C



C. CPT1B c282-18C>T



D. CPT1B p.E531K



E. CPT2 V368I

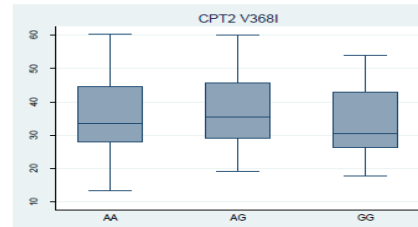


図 2. CPT1B, CPT2 遺伝子多型と血漿遊離カルニチン濃度 (単位: μmol/L)

5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 3 件)

①菱田 朝陽、森本 雄貴、岡本 京子、白井 由美子、三木 誓雄

「伊賀市立上野総合市民病院におけるゲノム情報を考慮した消化器がん患者の栄養研究について」

(第 29 回日本静脈経腸栄養学会学術集会 2014 年 2 月、パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市))

②菱田 朝陽、浜島 信之、岡本 京子、白井 由美子、森本 雄貴、三木 誓雄

「伊賀市消化器がん患者ゲノム栄養研究及び消化器がん患者の予後に関わる遺伝的要因についての文献的考察」

(がん予防大会 2014 東京 2014 年 6 月、国立がん研究センター (東京都中央区))

③菱田 朝陽、奥永 喜永、田中 基幹、三木 誓雄

「サイトカイン遺伝子多型の緩和期消化器がん患者の生命予後に与える影響」

(第 75 回日本癌学会学術総会 2016 年 10 月、パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市))

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菱田 朝陽 (HISHIDA, Asahi)

名古屋大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号: 40447339

(2) 研究分担者

三木 誓雄 (MIKI, Chikao)

三重大学・大学院医学系研究科・客員教授

研究者番号: 50242962

(3) 連携研究者

浜島 信之 (HAMAJIMA, Nobuyuki)

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 30172969