

平成30年 6月22日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10814

研究課題名(和文) 頭頸部癌多発地域での飲酒・喫煙に関する遺伝子多型の解析

研究課題名(英文) Analysis of gene polymorphisms related to drinking and smoking in head and neck cancer.

研究代表者

山下 懐 (Yamashita, Yukashi)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：60569622

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)： 喉頭癌29例，下咽頭癌67例，コントロール群123例のアルコール代謝遺伝子ADH1B、ALDH2。たばこ代謝遺伝子CYP1A1 MSP I、CYP1A1 Ile462Val、GSTM1、GSTT1、GSTP1の遺伝子多型の検討をした。下咽頭癌はADH1B * 1 / * 1，ALDH2 * 1 / * 2 のアルコール代謝が低い遺伝子多型が危険因子となり(OR=5.84, OR=9.22)，喉頭癌はGSTM1 nullのたばこ代謝が低い遺伝子多型が危険因子となることがわかり(OR=3.26)，下咽頭癌と喉頭癌で危険因子となる遺伝子多型に違いがあることがわかった。

研究成果の概要(英文)： We examined genetic polymorphisms of alcohol metabolism genes ADH1B, ALDH2 and tobacco metabolism genes CYP1A1 MSP I, CYP1A1 Ile 462 Val, GSTM 1, GSTT 1, and GSTP 1 of 29 cases of laryngeal cancer, 67 cases of hypopharyngeal cancer, 123 cases of control group. Genetic polymorphisms with low alcohol metabolism of ADH1B * 1 / * 1 and ALDH2 * 1 / * 2 are risk factors (OR=5.84, OR=9.22) in hypopharyngeal cancer. Genetic polymorphisms with low tobacco metabolism of GSTM1 null is risk factor (OR=3.26) in laryngeal cancer. It was found that there was a difference in polymorphism which is a risk factor in hypopharyngeal cancer and laryngeal cancer.

研究分野：耳鼻咽喉・頭頸部外科

キーワード：頭頸部癌 アルコール代謝遺伝子 たばこ代謝遺伝子 遺伝子多型

1 . 研究開始当初の背景

沖縄県では頭頸部癌, 頭頸部重複癌が多いことがわかってきた。その原因として飲酒, 喫煙に関する他府県と異なる風習や島嶼環境下における民族特有の発癌因子代謝に関する遺伝子多型の存在が予測される。

アルコール代謝遺伝子 Alcohol dehydrogenase 1B (ADH1B) Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2), たばこに含まれる有害物質の活性や代謝にかかわる遺伝子 Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) Glutathion-S-transferase (GST) が頭頸部癌発症に関わるとの報告があり, 喉頭癌, 中咽頭癌は喫煙と関連が有り, 下咽頭癌は飲酒に関連があると言われているが, 疾患別にアルコール, たばこ代謝関連遺伝子多型の関連について明らかにした報告は少ないため, 頭頸部癌発症多発地域において, 遺伝子多型と交絡因子(生活習慣)を解析することにより, 遺伝子多型の疾患ごとや頭頸部重複癌の発生リスクを解明し, 頭頸部癌予防へ活かしたい。

2 . 研究の目的

頭頸部癌症例, コントロール症例から DNA の抽出, アルコールおよびたばこ代謝関連遺伝子多型の解析を行い, 交絡因子データ(年齢, 性別, 飲酒習慣, 喫煙習慣), 重複癌有無データ, 予後データを用いて, 遺伝子多型が頭頸部癌発症に与える影響を疾患別に明らかにし, 比較検討することにより, リスクを解明し, 頭頸部癌予防することを目的とする。

3 . 研究の方法

アルコール代謝遺伝子 (ADH1B , ALDH2) の遺伝子多型を PCR - RFLP 法で解析する。

たばこに含まれる有害物質の代謝活性化にかかわる遺伝子 CYP1A1 の CYP1A1 MSP と CYP1A1 Ile462Val の遺伝子多型は ARKRAY 社の i - dency IS - 5310 システム (全自動 SNPs 解析装置) を用い解析し, たばこに含まれる有害物質の解毒にかかわる遺伝子 GST の GSTM1 , GSTT1 , GSTP1 の遺伝子多型は GSTM1 , GSTT1 を Multiplex-PCR 法, GSTP1 を PCR - RFLP 法で解析する。

口腔癌, 喉頭癌, 中咽頭癌, 下咽頭癌患者, 他臓器重複癌のある頭頸部癌患者, コントロール群の遺伝子多型のパターン, 交絡因子, 予後について多変量解析を行い, 遺伝子多型, 生活習慣と頭頸部癌, 重複癌発症リスクを明らかにする。

4 . 研究成果

対象 : 2008 年 4 月から 2012 年 12 月までに

琉球大学耳鼻咽喉科を受診し, 研究に同意された 20 歳以上の下咽頭癌 67 例, 喉頭癌 29 例。対照は同時期に琉球大学耳鼻咽喉科を受診し, 研究に同意された 20 歳以上の非癌患者 123 例。

主要評価項目 : 下咽頭癌, 喉頭癌発症における下記遺伝子多型の影響と遺伝子多型の違い

- ・アルコール代謝関連遺伝子
ADH1B: *ADH1B**1/*1 , *ADH1B**1/*2 , *ADH1B**2/*2
ALDH2: *ALDH2**1/*1 , *ALDH2**1/*2 , *ALDH2**2/*2
- ・たばこ代謝関連遺伝子
CYP1A1 MspI : TT , TC , CC
CYP1A1 Ile462Val : AA , AG , GG
GSTM1 : present , null
GSTT1 : present , null
GSTP1 : Ile/Ile , Ile/Val , Val/Val

交絡因子 :

- ・年齢・性別
- ・BMI ; 体重(kg)/身長(m)²
- ・飲酒量 {1 日の純アルコール量(g) ; 摂取量 (ml) × 度数 (%) / 100 × 0.8 }
 度数 ; ビール 5% , ワイン 12% , 日本酒 15% , 泡盛 30% , ウイスキー 40%
 非飲酒および機会飲酒 ; 0 ~ 9.9g , 少 ~ 中等量飲酒 ; 10 ~ 49.9g , 多量飲酒 ; 50g 以上
- ・喫煙量 {Brinkman index ; 本数 / 日 × 年数 }
 非喫煙 ; 0 , 少量喫煙 ; 1 ~ 799 , 多量喫煙 ; 800 以上

方法 :

遺伝子多型については前述した研究方法。プライマーは以下に示す (Table 1)

Table 1 Primers and quenching probes

Gene	Primer		Quenching probe
	Forward (5'→3')	Reverse (5'→3')	
<i>ADH1B</i>	ATCTAAATGTTTAATCAAGAAG	ACTAACACAGAAATCTGGAC	
<i>ALDH2</i>	CAAAATACAGGCTCACTGCT	CCACACTCAGATTCTCTT	
<i>CYP1A1 MspI</i>	AGCAGTCTGTTTGAGGGA	TGGGCCCACTACT	TCCACTCCCGGCTCACAC
<i>CYP1A1 Ile462Val</i>	GTGCTATCGACAAGGTGT	TGCAGCAGGATAGCCAG	TCCAGCGGGCAACGGTC
<i>GSTM1</i>	GAACCTCCTGAAAAGCTAAAGC	GTTGGCTCAATATACGGTGG	
<i>GSTT1</i>	TTCCTACTGCTCTCACATCTC	TCACCGATATGCCCAGCA	
<i>GSTP1</i>	ACCCAGGGCTCTATGGGAA	TGAGGGCACAGAAGCCCT	
<i>Albumin</i>	GCCCTCTGCTCAACAAGTCTAC	GCCCTAAAAGAAATCCCAATC	

Albumin was used as internal controls at multiplex polymerase chain reaction method for to determine *GSTM1* and *GSTT1* polymorphisms.

統計学的解析

- ・記述統計は Pearson's chi-square test を施行。
- ・飲酒, 喫煙, 各遺伝子多型の下咽頭癌, 喉頭癌に対する Odds ratios (OR) および 95% confidence intervals (CI) を単変量解析は年齢, 性別, BMI を Mantel-Haenszel method で調整して求め, 多変量は二項ロジスティック解析を用いて求めた。
- ・統計ソフトは SPSS Statistical Package

(Version 23.0; SPSS, Inc., Chicago, IL)を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結果：

- 記述統計はコントロール群に対して喉頭癌の年齢のみ有意差はでなかったが、下咽頭癌、喉頭癌いずれもコントロール群に対して有意に男性が多く、アルコール多飲者が多く、ヘビースモーカーが多く、痩せている人が多かった(Table 2)。

Table 2 Characteristics of hypopharyngeal cancer patients, laryngeal cancer patients, and cancer-free control subjects

Characteristics	Hypopharyngeal cancer	Laryngeal cancer	Controls	Hypopharyngeal cancer versus Controls	Laryngeal cancer versus Controls
	n=67, (%), %	n=29, (%), %	n=123, (%), %	p-value	p-value
Sex				<0.001	0.004
Male	61 (91.0)	25 (86.2)	71 (57.7)		
Female	6 (9.0)	4 (13.8)	52 (42.3)		
Age (yr)				<0.001	0.111
≤62	27(40.3)	15(51.7)	83(67.5)		
62<	40(59.7)	14(48.3)	40(32.5)		
Alcohol consumption (g) ^a				<0.001	<0.001
never ~ 9.9	6(9.0)	6(20.7)	80(65.0)		
10.0 ~ 49.9	27(40.3)	10(34.5)	29(23.6)		
50.0 ≤	34(50.7)	13(44.8)	14(11.4)		
Smoking consumption ^b				<0.001	<0.001
never	12(17.9)	4(13.8)	65(52.8)		
1 ~ 799	24(35.8)	14(48.3)	44(35.8)		
800 ≤	31(46.3)	11(37.9)	14(11.4)		
BMI(kg/m ²)				<0.001	0.009
<25	55(82.1)	23(79.3)	62(50.4)		
25 ≤	12(17.9)	6(20.7)	56(45.5)		
missing values	0	0	5(4.1)		

BMI, body mass index
^a grams per day of ethanol
^b Brinkman index: daily cigarettes·years

- アルコールは下咽頭癌、喉頭癌共にアルコール摂取量に比例して OR は有意に高くなった。下咽頭癌において $ADH1B^*1^*1$ および $ALDH2^*1^*2$ の OR が有意に高かった。喉頭癌においてはアルコール代謝関連遺伝子で OR が有意に高くなる者はなかった (Table 3)

Table 3 Association between alcohol consumption, ADH1B and ALDH2 polymorphisms and hypopharyngeal cancer and laryngeal cancer risk

Alcohol consumption (g) ^a	Patients with hypopharyngeal cancer	Patients with laryngeal cancer	Controls	Hypopharyngeal cancer versus Controls	Laryngeal cancer versus Controls
	n=67, (%), %	n=29, (%), %	n=123, (%), %	OR (95% CI)	p-value
never ~ 9.9	6(9.0)	6(20.7)	80(65.0)	1(Referent)	1(Referent)
10.0 ~ 49.9	27(40.3)	10(34.5)	29(23.6)	13.85(3.84-49.96)	<0.001
50.0 ≤	34(50.7)	13(44.8)	14(11.4)	24.19(6.15-95.15)	<0.001
ADH1B					
*1*1	28(41.8)	6(20.7)	17(13.8)	5.26(1.89-14.71)	0.001
*1*2	22(32.8)	10(34.5)	56(45.5)	1.22(0.52-2.84)	0.807
*2*2	17(25.4)	13(44.8)	50(40.7)	1(Referent)	1(Referent)
ALDH2					
*1*1	28(41.8)	16(55.2)	89(72.4)	1(Referent)	1(Referent)
*1*2	39(58.2)	12(41.4)	28(22.8)	6.68(2.91-15.34)	<0.001
*2*2	0(0.0)	1(3.4)	6(4.9)	-	0.69(0.05-9.47)

ADH1B, alcohol dehydrogenase 1B; ALDH2, Aldehyde dehydrogenase 2; OR, odds ratio; CI, confidence interval
^a grams per day of ethanol

- 下咽頭癌において $ADH1B$ は少量飲酒かつ $ADH1B^*1^*1$ である場合に OR が有意に高くなり、 $ALDH2$ は少量、多量飲酒の両方で $ALDH2^*1^*2$ である場合に OR が有意に高くなったが、得に少量飲酒である場合に OR は顕著に高くなった。喉頭癌においてアルコール代謝関連遺伝子で OR が有意に高くなるものはなかった (Table 4)

Table 4 Association between ADH1B and ALDH2 polymorphisms with alcohol consumption and hypopharyngeal cancer and laryngeal cancer risk

ADH1B	Patients with hypopharyngeal cancer	Patients with laryngeal cancer	Controls	Hypopharyngeal cancer versus Controls	Laryngeal cancer versus Controls
				OR (95% CI)	p-value
Alcohol consumption (g) ^a					
never & 0.1 ~ 49.9	33	16	109		
*1*1	12(36.4)	2(12.5)	17(15.6)	4.76(1.21-18.87)	0.034
*1*2	15(45.5)	5(31.3)	48(44.0)	2.42(0.75-7.75)	0.208
*2*2	6(18.2)	9(56.3)	44(40.4)	1(Referent)	1(Referent)
Alcohol consumption (g)					
50.0 ≤	34	13	14		
*1*1	16(47.1)	4(30.8)	0(0.0)	-	-
*1*2	7(20.6)	5(38.5)	8(57.1)	0.66(0.12-3.52)	0.955
*2*2	11(32.4)	4(30.8)	6(42.9)	1(Referent)	1(Referent)
ALDH2					
Alcohol consumption (g)					
never & 0.1 ~ 49.9	33	16	109		
*1*1	12(36.4)	6(37.5)	77(70.6)	1(Referent)	1(Referent)
*1*2	21(63.6)	9(56.3)	26(23.9)	6.40(2.31-17.69)	<0.001
*2*2	0(0.0)	1(6.3)	6(5.5)	-	2.65(0.14-49.79)
Alcohol consumption (g)					
50.0 ≤	34	13	14		
*1*1	16(47.1)	10(76.9)	12(85.7)	1(Referent)	1(Referent)
*1*2	18(52.9)	3(23.1)	2(14.3)	13.70(1.39-134.68)	0.048
*2*2	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	-

ADH1B, alcohol dehydrogenase 1B; ALDH2, Aldehyde dehydrogenase 2; OR, odds ratio; CI, confidence interval

^a grams per day of ethanol

- たばこは下咽頭癌、喉頭癌ともに喫煙量に比例して OR は高くなる傾向を示したが、OR が有意に高かった者は下咽頭癌の多量喫煙のみであった。下咽頭癌、喉頭癌においてたばこ代謝関連遺伝子で OR が有意に高くなる者はなかった (Table 5)

Table 5 Smoking consumption and CYP1A1 MspI, CYP1A1 Ile462Val, GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms in hypopharyngeal and laryngeal cancer

Smoking consumption ^a	Hypopharyngeal cancer	Laryngeal cancer	Controls	Hypopharyngeal cancer versus Controls	Laryngeal cancer versus Controls
	n=67, (%), %	n=29, (%), %	n=123, (%), %	OR (95% CI)	p-value
never	12(17.9)	4(13.8)	65(52.9)	1(Referent)	1(Referent)
1-799	24(35.8)	14(48.3)	44(35.8)	1.95(0.80-4.75)	0.244
800 ≤	31(46.3)	11(37.9)	14(11.4)	8.82(2.82-27.59)	<0.001
CYP1A1 MspI					
TT	27(40.3)	9(31.0)	43(35.0)	1(Referent)	1(Referent)
TC	30(44.8)	18(62.1)	63(51.2)	0.92(0.42-2.06)	0.992
CC	10(14.9)	2(6.9)	17(13.8)	0.86(0.28-2.60)	0.99
CYP1A1 Ile462Val					
AA	33(49.3)	17(58.6)	71(57.7)	1(Referent)	1(Referent)
AG	28(41.8)	12(41.4)	45(36.6)	1.88(0.90-3.94)	0.137
GG	6(9.0)	0(0.0)	7(5.7)	3.54(0.66-19.05)	0.283
GSTM1					
present	48(71.6)	12(41.4)	77(62.6)	1(Referent)	1(Referent)
null	19(28.4)	17(58.6)	46(37.4)	0.72(0.34-1.53)	0.515
GSTT1					
present	44(65.7)	23(79.3)	72(58.5)	1(Referent)	1(Referent)
null	23(34.3)	6(20.7)	51(41.5)	0.61(0.29-1.26)	0.232
GSTP1					
IleIle	50(74.6)	21(72.4)	91(74.0)	1(Referent)	1(Referent)
IleVal	17(25.4)	8(27.6)	31(25.2)	0.89(0.40-1.97)	0.928
ValVal	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	-	-

CYP1A1, Cytochrome P450 1A1; GST, Glutathione S-transferase; OR, odds ratio; CI, confidence interval

^a Brinkman index: daily cigarettes·years

- 下咽頭癌ではたばこ代謝関連遺伝子で OR が有意に高くなるものはなかった。喉頭癌は少量喫煙かつ *GSTM1* null である場合にのみ OR が有意に高くなった (Table 6)

Table 6 Influence of smoking burden and polymorphisms on hypopharyngeal and laryngeal cancer risk

	Hypopharyngeal Cancer n=67; (1, %)	Laryngeal cancer n=29; (1, %)	Controls n=123; (1, %)	Hypopharyngeal cancer versus Controls OR (95% CI)	p-value	Laryngeal cancer versus Controls OR (95% CI)	p-value
CYP1A1 MspI							
Smoking consumption never & 1~799							
TT	14(38.9)	5(27.8)	36(33.0)	1(Referent)	-	1(Referent)	-
TC	17(47.2)	12(66.7)	57(52.3)	0.88(0.34-2.28)	0.979	1.61(0.47-5.43)	0.446
CC	5(13.9)	1(5.6)	16(14.7)	0.95(0.22-4.03)	0.776	0.54(0.06-4.93)	0.947
Smoking consumption 800 ≤							
TT	13(41.9)	4(36.4)	7(50.0)	1(Referent)	-	1(Referent)	-
TC	13(41.9)	6(54.5)	6(42.9)	1.63(0.26-10.42)	0.952	1.43(0.22-9.17)	0.922
CC	5(16.1)	1(9.1)	17(12.1)	1.37(0.18-10.64)	0.796	-	-
CYP1A1 Hpa462IaI							
Smoking consumption never & 1~799							
AA	18(50.0)	11(61.1)	60(55.0)	1(Referent)	-	1(Referent)	-
AG	14(38.9)	7(38.9)	42(38.5)	1.26(0.50-3.11)	0.803	1.00(0.33-3.03)	0.777
GG	4(11.1)	0(0.0)	7(6.4)	2.26(0.34-15.24)	0.744	-	-
Smoking consumption 800 ≤							
AA	15(48.4)	6(54.5)	11(78.6)	1(Referent)	-	1(Referent)	-
AG	14(45.2)	5(45.5)	32(24.4)	3.07(0.72-13.10)	0.237	1.25(0.14-11.43)	0.663
GG	2(6.5)	0(0.0)	0	-	-	-	-
GSTM1							
Smoking consumption never & 1~799							
present	25(69.4)	6(33.3)	70(64.2)	1(Referent)	-	1(Referent)	-
null	11(30.6)	12(66.7)	39(35.8)	0.94(0.45-2.55)	0.945	4.15(1.24-13.89)	0.037
Smoking consumption 800 ≤							
present	23(74.2)	6(54.5)	7(50.0)	1(Referent)	-	1(Referent)	-
null	8(25.8)	5(45.5)	7(50.0)	0.30(0.06-1.39)	0.209	0.60(0.11-3.23)	0.866
GSTT1							
Smoking consumption never & 1~799							
present	23(63.9)	15(83.3)	64(58.7)	1(Referent)	-	1(Referent)	-
null	13(36.1)	3(16.7)	45(41.3)	0.73(0.31-1.73)	0.602	0.34(0.08-1.39)	0.206
Smoking consumption 800 ≤							
present	21(67.7)	8(72.7)	8(57.1)	1(Referent)	-	1(Referent)	-
null	10(32.3)	3(27.3)	6(42.9)	0.30(0.06-1.39)	0.368	0.47(0.09-2.56)	0.584
GSTP1							
Smoking consumption never & 1~799							
Ile/Ile	28(77.8)	14(77.8)	79(72.5)	1(Referent)	-	1(Referent)	-
Ile/Val	8(22.2)	4(22.2)	29(26.6)	0.73(0.25-2.08)	0.75	0.78(0.21-2.97)	0.978
Val/Val	0	0	10(9.1)	-	-	-	-
Smoking consumption 800 ≤							
Ile/Ile	22(71.0)	7(63.6)	12(85.7)	1(Referent)	-	1(Referent)	-
Ile/Val	9(29.0)	4(36.4)	2(14.3)	2.68(0.39-18.34)	0.562	1.69(0.16-17.53)	0.884
Val/Val	0	1	0	-	-	-	-

CYP1A1, Cytochrome P450 1A1; GST, Glutathione S-transferase; OR, odds ratio; CI, confidence interval
 * Brinkman index: daily cigarettes*years

- 多変量解析で下咽頭癌発症の OR が有意に高いものは *ADH1B**1/*1, *ALDH2**1/*2, 高年齢, 少量および多量飲酒, 多量喫煙, BMI<25 であり, 喉頭癌は *GSTM1* null, 多量飲酒, 少量および多量喫煙, BMI<25 であった (Table 7)。

Table 7 Multivariate odds ratios of selected factors for hypopharyngeal cancer and laryngeal cancer

	Hypopharyngeal cancer (n=67) versus Controls (n=123)		Laryngeal cancer (n=29) versus Controls (n=123)	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
ADH1B				
*1/*1 versus *2/*2	5.84(1.39-24.52)	0.016	-	-
*1/*2 versus *2/*2	1.37(0.43-4.31)	0.593	-	-
ALDH2				
*1/*2 versus *1/*1	9.22(2.90-29.37)	<0.001	-	-
GSTM1				
null versus present	-	-	3.26(1.14-9.32)	0.027
Age (yr)				
62< versus ≤62	12.20(3.68-40.45)	<0.001	-	-
Alcohol consumption (g)^a				
10.0~49.9 versus never ~9.9	25.08(5.42-116.10)	<0.001	3.11(0.93-10.36)	0.064
50.0 ≤ versus never ~9.9	51.56(11.24-236.52)	<0.001	9.86(2.66-36.58)	0.001
Smoking consumption^b				
1~799 versus never	2.32(0.66-8.09)	0.188	4.51(1.21-16.84)	0.025
800 ≤ versus never	7.72(1.97-30.18)	0.003	10.32(2.26-46.70)	0.002
BMI(kg/m²)				
<25 versus 25 ≤	3.48(1.18-10.30)	0.024	4.53(1.42-14.50)	0.011

ADH1B, Alcohol dehydrogenase 1B; ALDH2, Aldehyde dehydrogenase 2; GST, Glutathione S-transferase; BMI, body mass index; OR, odds ratio; CI, confidence interval
^a grams per day of ethanol. ^b Brinkman index: daily cigarettes*years

考察:

- 発がんは様々な因子により起こるものであるが, 下咽頭癌, 喉頭癌において飲酒, 喫煙の影響は非常に大きいことは報告され, 今回の検討でも飲酒, 喫煙はともに下咽頭癌, 喉頭癌の両方に対して摂取量に比例して OR は高くなる傾向にあった。
- 下咽頭癌はアルコール代謝関連遺伝子である *ADH1B**1/*1, *ALDH2**1/*2, 喉頭癌はたばこ代謝関連遺伝子である *GSTM1* null が発症の危険因子となったが, 下咽頭癌での *ADH1B**1/*1, *ALDH2**1/*2 の OR はアルコール摂取量別の検討で少量飲酒群でより高く, 喉頭癌での *GSTM1* null の OR はたばこ摂取量別の検討では少量喫煙群で有意差がでたことから, アルコールおよびたばこの摂取量の影響は非常に大きいため, 遺伝子多型の影響は, 多量摂取下では相対的に低くなり, 少量摂取下で相対的に高くなると考えられた。
- 下咽頭癌と喉頭癌とで発症に関連する遺伝子多型に違いがあることが示唆されたが, アルコール摂取後の唾液中のアセトアルデヒド濃度は, 非および低活性型の *ALDH2* の遺伝子多型を持つ人は高活性型を持つ人に比較し有意に高いと報告されており, 非および低活性型の *ALDH2* の遺伝子多型を持つ人の場合, 消化管である下咽頭は高濃度のアセトアルデヒドを含んだ唾液に暴露されることとなる。一方で, 気道である喉頭は下咽頭に比較し唾液の暴露は低いと考えられ, 唾液暴露の差が原因のひとつになると考えられた。

結論:

- 下咽頭癌 67 例, 喉頭癌 29 例, 対照群 123 例の *ADH1B*, *ALDH2*, *CYP1A1*, *GST* の遺伝子多型を解析し, 下咽頭癌, 喉頭癌における遺伝子多型の影響と違いについて検討した。
- 下咽頭癌はアルコール代謝関連遺伝子である *ADH1B**1/*1, *ALDH2**1/*2, 喉頭癌はたばこ代謝関連遺伝子である *GSTM1* null が発症の危険因子となり, 遺伝子多型の影響はアルコールおよびたばこの摂取量が少ない群でより高くなった。
- 下咽頭癌と喉頭癌とで発症に関連する遺伝子多型に違いがあることが示唆された。

参考文献:

- World Cancer Report 2014. The International Agency for Research on Cancer, Lyon, pp 422-430
- Higuchi S, Matsushita S, Murayama M et al (1995) Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and the risk for

alcoholism. Am J Psychiatry
152:1219-1221

- Risch A, Ramroth H, Raedts V et al (2003)
Laryngeal cancer risk in Caucasians is associated with alcohol and tobacco consumption but not modified by genetic polymorphisms in class I alcohol dehydrogenases ADH1B and ADH1C, and glutathione-S-transferases GSTM1 and GSTT1. Pharmacogenetics 13:225-230

など

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計4件)

- Ikegami T, Uehara T, Deng Z, Kondo S, Maeda H, Kiyuna A, Agha S, Hirakawa H, Yamashita Y, Ganaha A, Suzuki M
Detection of human papillomavirus in branchial cleft cysts
Oncology Letters 印刷中, 2018年(査読あり) DOI:10.3892/ol.2018.8827
- Yamashita Y, et al
Squamous cell carcinoma antigen as a diagnostic marker of nasal inverted papilloma
Am J Rhinol Allergy. 2016 Mar-Apr;30(2):122-7. (査読あり) DOI: 10.2500/ajra.2016.30.4287.
- Maeda H, Deng Z, Ikegami T, Matayoshi S, Agha S, Kiyuna A, Yamashita Y, Uehara T, Ganaha A, Suzuki M
Branchiogenic carcinoma with high-risk type human papillomavirus infection: a case report
Oncology Letters 12: 2087-2091, 2016年(査読あり)
DOI: 10.3892/ol.2016.4907
- Yamashita Y, et al
Human papillomavirus infection and immunohistochemical expression of cell cycle proteins pRb, p53, and p16INK4a in sinonasal diseases
Infect Agent Cancer. 2015 Aug 4;10:23. (査読あり)DOI: 10.1186/s13027-015-0019-8.

〔学会発表〕(計4件)

- Yamashita Y
Squamous cell carcinoma antigen as a diagnostic marker of nasal inverted papilloma
IFOS ENT World Congress 2017
- 山下懐, 他

喉頭癌, 下咽頭癌とアルコール, たばこ代謝関連遺伝子の検討

第118回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 2017年

- 山下懐, 他
内視鏡下に治療した鼻副鼻腔悪性腫瘍
第27回日本頭頸部外科学会. 2017年
- 山下懐, 他
潰瘍性大腸炎によるPR3-ANCA上昇に関連したと考えられる高度鼻腔粘膜腫脹の一例
第35回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 2017年

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山下 懐 (Yamashita Yukashi)
琉球大学 医学研究科 助教
研究者番号: 60569622

(2) 研究分担者 なし

()

研究者番号:

(3) 連携研究者 なし

()

研究者番号: