

令和元年6月14日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09117

研究課題名(和文) 緑茶摂取と胃がんリスク：腫瘍組織のカテキン受容体発現を考慮した前向きコホート研究

研究課題名(英文) Association of green tea intake with gastric cancer subtypes in individuals with high and low 67-kDa receptor expression levels: a population-based prospective cohort study

研究代表者

島津 太一 (Shimazu, Taichi)

国立研究開発法人国立がん研究センター・社会と健康研究センター・室長

研究者番号：00466202

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：多目的コホート研究秋田県横手地域において、1989年の生活習慣アンケートに答えた40から59歳の地域住民11,657名を追跡し、372例の胃がん組織を収集した。胃がん組織は、67-kDaラミニンレセプター(67LR)の発現量の中央値により、高発現、低発現胃がんに分類した。Cox比例ハザードモデルによる多変量調整後の結果において、緑茶摂取頻度と高発現胃がんのリスクとの関連は認められなかった(傾向性のp値 0.05)。低発現胃がんリスクについても、同様であった(傾向性のp値 0.05)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

疫学研究では、緑茶摂取により胃がんリスクが低下する可能性が示唆されている。また、基礎研究では緑茶に含まれる(-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG)が、緑茶カテキン受容体である67 kDaラミニンレセプター(67LR)を介して抗がん、抗炎症作用を持つことが知られている。前向きコホート研究の対象者から発生した胃がん組織を用いた検討では、仮説を支持する結果は得られなかった。

研究成果の概要(英文)：We prospectively investigated the association of green tea intake with gastric cancer subtypes in individuals with high and low 67-kDa laminin receptor (67LR) expression levels in a large-scale cohort study. The study subjects were 11,657 individuals aged 40-59 years, who lived in Akita prefecture, one of the study areas of the JPHC Study; the baseline questionnaire survey for the study was conducted in 1989. In total, 372 gastric cancer tissue samples were collected. We classified gastric cancers by the median expression level of 67LR. After adjustment for potential confounders using a Cox proportional hazard model, we found no association between green tea intake and the risk of gastric cancer in individuals with high (P for trend \geq 0.05), or low 67LR expression (P for trend \geq 0.05).

研究分野：がん疫学

キーワード：分子疫学 緑茶 カテキン 胃がん コホート研究

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

緑茶摂取と胃がんリスクとの関連については、これまで多くの前向きコホート研究からの報告が行われている。日本における6つのコホート研究の統合解析では、緑茶を1日1杯未満摂取する場合に比べて、5杯以上摂取する女性について胃がんリスクのハザード比が統計学的に有意に低下していた(ハザード比 [95%信頼区間] = 0.79 [0.65-0.96])。日本人における生活習慣関連要因とがんについてのエビデンス評価では、日本で行われた疫学研究のシステマティックレビュー (Sasazuki, S, et al. Jpn J Clin Oncol, 42: 335-46, 2012.) の結果も踏まえ、女性において緑茶摂取が胃がんリスクを低下させる「可能性がある」と結論付けている (Sasazuki, S, et al. Jpn J Clin Oncol, 48: 576-86, 2018.)

緑茶に含まれる成分としては、カテキン、ビタミンCなどが胃がん予防効果を持つ可能性が考えられる。カテキンの中でも、(-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG)は、緑茶カテキンレセプターである67 kDa ラミニンレセプター (67LR) と特異的に結合し、生理的低濃度でもがん細胞の増殖を抑制する。また、EGCGは67LRを介した抗炎症作用も有することが報告されている。ほとんどの胃がんが、ヘリコバクター・ピロリ感染陽性者から発生することを考え合わせると、EGCGの抗炎症作用が胃がんの予防に寄与している可能性も考えられる。

近年では、がんのリスク要因がどのような分子変化を介して発がんに影響しているか検討することを目的として、コホート研究で発生した大腸がんを分子マーカーによりサブタイプに分け、リスク要因との関連を検討した分子病理疫学研究が報告されている (Ogino S, et al, Gut 2011; 60: 397-411, 2011.)。疫学研究において観察されている緑茶摂取の胃がんに対する予防的な関連性と、基礎研究で確認されているEGCGの抗がん作用について、同様の枠組みを用いれば、ヒト集団においてEGCGが67LRを介した胃がん予防効果を持つのであれば、緑茶摂取とカテキン感受性 (67LR 高発現) 胃がんリスクとの間には予防的な関連性を認めるが、カテキン耐性 (67LR 低発現) 胃がんの間には関連性を認めないことが予想される。

本研究では、多目的コホート研究 (研究代表者: 津金昌一郎) で構築されている基盤ならびに残余の病理標本を最大限に活用し、分子病理疫学的な検討を行う。多目的コホート研究は、生活習慣とがんなどとの関連を明らかにするための大規模コホート研究であり、調査票による生活習慣の把握、精度の高いがん登録体制を構築し、20年以上の追跡調査を行ってきた。胃がんについては、飲酒、喫煙、ヘリコバクター・ピロリ感染、緑茶、塩分・塩蔵食品、野菜・果物、血中カテキン、イソフラボン濃度などとの関連を検討し報告してきた。さらには、一部地域において、胃がん病理標本の収集が開始されている。

2. 研究の目的

前向きコホート研究の対象者から発生した胃がんの組織における67LR等の発現を解析し、カ67LR 高発現胃がんと低発現胃がんに分類する。さらに緑茶摂取と胃がんリスクとの関連について、67LRの発現状況別に検討する。

3. 研究の方法

本研究の対象者は、多目的コホート研究実施地域のうち秋田県横手保健所管内 (秋田県横手地域) において、1989年の生活習慣アンケートに答えた当時40から59歳の地域住民11,657

名（男性 5,445 名、女性 6,212 名）である。対象者の胃がん組織については、対象地域の中核病院から未染色ガラススライドとして収集した。腫瘍組織切片における 67LR の染色条件を決定するためヘマトキシリン染色の濃度や用いる一次抗体、抗体濃度、抗原賦活化処理の有無について検討のうえ、自動免疫機によって染色を行った。顕微鏡下での観察では、腫瘍部において 67LR の発現が高いことが確認できた。67LR タンパクが染色された画像を分離し、画像解析ソフトウェアにより 67LR の発現量を数値化した。緑茶摂取頻度のカテゴリーは、1 日あたり 1 杯未満、1-2 杯、3-4 杯、5 杯以上に分けた。胃がん罹患は、67LR の発現量を中央値で分け、高発現胃がん（男性 133 例、女性 53 例）、低発現胃がん（男性 134 例、女性 52 例）に分類した。年齢、喫煙習慣、緑色野菜・塩蔵魚卵摂取頻度を共変量とし、Cox 比例ハザードモデルによる関連解析を男女別に行った。

4 . 研究成果

多変量調整後のモデルにおいて、緑茶摂取頻度と高発現胃がんのリスクとの関連は、男女いずれにおいても認められなかった（傾向性の p 値 ≥ 0.05 ）。低発現胃がんリスクについても、同様であった（傾向性の p 値 ≥ 0.05 ）。日本人における前向きコホート研究において、緑茶摂取と胃がんリスクとの関連に胃がん組織の 67LR の発現状態による違いは認められなかった。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

Funing She, Taichi Shimazu, Tsutomu Miura, Yasuo Kakugawa, Taiki Yamaji, Motoki Iwasaki, Manami Inoue, Toshikazu Ushijima, Shoichiro Tsugane. Association of serum green tea polyphenols with DNA methylation levels in gastric mucosa of healthy Japanese: a cross sectional study. Post-A3 Meeting 2018 (国際学会) 2018.

〔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 :

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 :

国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等 未公表

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：立花 宏文

ローマ字氏名：(TACHIBANA, Hirofumi)

所属研究機関名：九州大学

部局名：大学院農学研究院

職名：教授

研究者番号(8桁): 70236545

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：シャ フクネイ

ローマ字氏名：(SHE, Funing)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。