

平成 22 年 5 月 1 日現在

研究種目： 特定領域研究  
 研究期間： 2005 ～ 2009  
 課題番号： 17015020  
 研究課題名（和文） 発がんに関与する生体因子とがん予防代理指標の研究  
 研究課題名（英文） Biomarkers related to carcinogenesis and surrogate markers for cancer prevention

研究代表者  
 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

研究成果の概要（和文）：発がんに関連する生体因子はがん予防効果を評価する代理指標として利用できる。ここでは、がん発生に関連する指標およびがん診断に利用される指標について、生活習慣と遺伝子型との関連を検討した。その結果、1)PTPN11 遺伝子多型と慢性萎縮性胃炎、2)MTHFR C609T と血清葉酸値、3)ecNOS、SLC22A12、ABCG2 遺伝子型と尿酸値、4)ACE I/D と ACE 活性、5)Le、Se 遺伝子型と血清 CA19-9、6)IL-8 T-251A と血清 IL-8 との間に関連を認めた。

研究成果の概要（英文）：Biomarkers associated with carcinogenesis could be used as surrogate markers for the evaluation of cancer prevention. This study examined the associations of markers related to carcinogenesis and cancer diagnosis with lifestyle and genotypes. The following associations were observed; 1) a PTPN11 polymorphism with chronic atrophic gastritis, 2) MTHFR C609T with serum folate, 3) genotypes of ecNOS, SLC22A12 and ABCG2 with serum urate, 4) ACE I/D with ACE activity, 5) genotypes of Le and Se with serum CA19-9, and 6) IL-8 T-251 with serum IL-8.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	31,000,000	0	31,000,000
2006 年度	29,000,000	0	29,000,000
2007 年度	29,000,000	0	29,000,000
2008 年度	35,060,000	0	35,060,000
2009 年度	25,900,000	0	25,900,000
総計	149,960,000	0	149,960,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学 公衆衛生学・健康科学

キーワード：生活習慣、遺伝子多型、ピロリ菌感染、慢性萎縮性胃炎、葉酸、尿酸、腫瘍マーカーCA19-9

## 1. 研究開始当初の背景

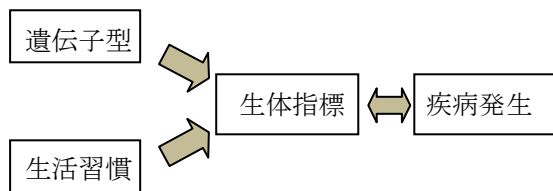
遺伝子型により環境要因曝露の影響に違いが生じる現象（遺伝子環境交互作用）が、いくつかの疫学研究で観察されている。がん

を中心とした生活習慣病についての遺伝子環境交互作用を探索するために、特定研究領域4の「分子疫学コーホート研究支援班」の支援の下に、日本多施設共同コーホート研究

が開始され、生活習慣、生体指標、遺伝子型に関する情報が大規模に収集されてきている。また、他にも小規模ながら、生活習慣、健診データ、研究目的で採取された血漿、血清、DNA がこれまでに収集され、名古屋大学で保管されている。申請者の研究室では、PCR 等の技術を用いて遺伝子型決定も実施できるようになっている。

## 2. 研究の目的

本研究では、これまでに収集された情報および検体を用いて、発がんに関与する生体因子と生活習慣や遺伝子型との関連を検討する。発がんに関連する生体因子はがん予防効果を評価する代理指標としても利用できる。



## 3. 研究の方法

研究対象は、日本多施設共同コーホート研究の一部である2施設（浜松聖隷予防検診センターと名古屋大学大幸医療センター）で募集した参加者（それぞれ5,031人と895人）と、2000年に募集したがん既往のない名古屋市の連結不可能匿名化された住民健診参加者454人、2003年と2009年に募集した北海道八雲町住民健診受診者からの参加者（それぞれ812人と574人）、大幸医療センター自由診療外来受診者170人である。

生活習慣は調査票を用いて本人から収集し、生体指標は健診で得られた値もしくは収集した血液検体を用いて測定した。同意の得られた血液検体からDNAを抽出し、遺伝子型をPCR法等で決定した。

## 4. 研究成果

### (1) ピロリ菌持続感染および萎縮性胃炎に関連する遺伝子多型

名古屋市の住民健診参加者について、ピロリ菌血清抗体と血清ペプシノーゲン (PG1<70ng/mlかつPG1/2比<3)を測定した。

ピロリ菌がもつ CagA に結合する分子として SHP2 (src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase-2) が知られている。その遺伝子である PTPN11 のイントロン3にある G/A 多型 (rs2301756) と萎縮性胃炎との関連をピロリ菌抗体陽性者で検討した。GG型の者(176人)に比べ、AA型の者(9人)での萎縮性胃炎を持つ相対危険度は0.09で、その95%信頼区間は0.01-0.72であった (Goto et al. Int J Cancer 2006)。

AA型の者に萎縮性胃炎が少ないという傾向は、他の日本人集団 (Hishida et al. BMC Gastroenterol 2009)、日系ブラジル人 (Kawai et al. Gastric Cancer 2006) でも観察されたが、ウズベキスタンでの調査では逆にGG型で萎縮性胃炎の者が低かった (Hamajima et al. Asian Pac J Cancer Prev 2008)、他の民族での確認が更に必要であろう。

Gab1 (Gab2-associated binder 1) は SHP2 のシグナル伝達に関与する分子で、そのイントロン2にある G/A 遺伝子多型 (JST164345) について、同様にピロリ菌抗体陽性者で検討した。AA型(18人)の者では、GG型の者(317人)に比べ、萎縮性胃炎の者が少なかった (相対危険度は0.25、その95%信頼区間0.08-0.71。Goto et al. Int J Med Sci 2007)。

Urokinase plasminogen activator の遺伝子多型の1つである uPA P141L での検討では、LL型(23人)の者はPP型(255人)に比べ、ピロリ菌抗体陽性者が有意に低かった (相対危険度0.34、95%信頼区間0.14-0.86)。

### (2) 血清葉酸値と MTHFR 遺伝子多型

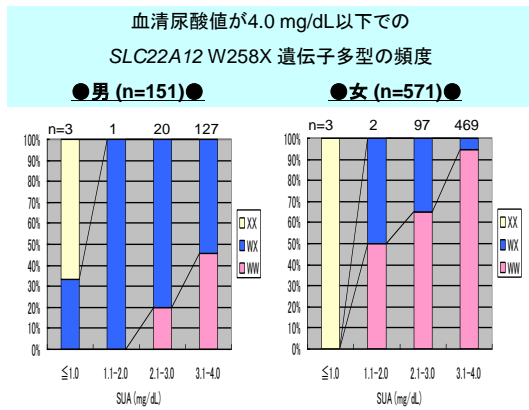
葉酸はDNA合成とDNAのメチル化に関与し、methylentetrahydrofolate reductase (MTHFR) で代謝される。血清葉酸値と MTHFR C609T 多型との関連を大幸医療センター受診者で検討したところ、食品摂取量調査により推定した葉酸摂取量を補正してもなお血清濃度は607CT型および607CC型に比べ、609TT型の者は低値であり、血清葉酸値の低い者では609TT型で血漿総ホモシステイン値が高かった。食品摂取量を調整して MTHFR 遺伝子多型と血清葉酸値との関連を検討した研究はこれまでになく、609TT型は同じ量の葉酸を摂取していても血清葉酸が低い傾向にあることが初めて確認された (Nishio et al. JEpidemiol 2008)。

### (3) 血清尿酸値に関連する遺伝子多型

北海道住民健診受診者で、アルコール摂取、endothelial constitutive nitric oxide synthase (ecNOS) 遺伝子多型、血清尿酸値との関連を検討した。男性では、5/5型、4/5型、4/4型の順で平均尿酸値は高く、女性では遺伝子型による平均尿酸値に差は認められなかった。高尿酸血症 (7mg/dL) である者の相対危険度は ecNOS の非5/5型の者で高く、また歩行による尿酸低下作用は5/5型を持つ者に顕著であった (Nishio et al. Metabolism 2005)。

腎臓で尿酸を再吸収する尿酸トランスポーターの遺伝子 (SLC22A12、別名 URAT1) には W258X という多型が日本人では知られている。258X アレルは再吸収機能がなく、血清尿酸値が低値となることが知られていたが、一般住民での258Xアレル頻度と尿酸値については

調査が限られている。北海道八雲町での住民健診参加者では258Xアレルの頻度は1.8%で、258Xアレルを1つ以上持つ者の頻度は3.6%であることがわかった。また、および浜松聖隷予防健診センター受診者で血清尿酸値が3mg/dL以下の男性24人中20人が、女性102人中38人が258Xアレルを1つ以上もっていることが確認された。



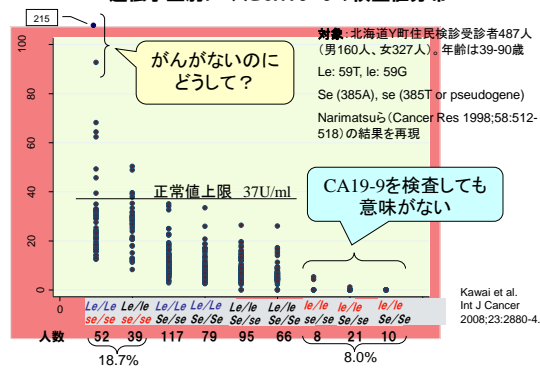
#### (4) ACE 活性、angiotensin II と ACE 遺伝子多型

Angiotensin-converting enzyme (ACE) は angiotensin I を angiotensin II に変換する酵素で、angiotensin II は血圧上昇を引き起こすほか、ACE 阻害剤を服用している者ががん発生が少ないとの疫学調査が報告されている。ACE には Ins/Del 多型が知られており、Del アレルで活性が高いとの報告がある。大幸医療センターで募集した 895 人での ACE Ins/Del 多型を測定したところ、ACE 活性の平均値は、男で II 型 10.3 U/L、ID 型 13.4 U/L、DD 型 15.5 U/L、女で II 型 10.7 U/L、ID 型 13.6 U/L、DD 型 15.9 U/L で順に有意に高かった。しかし、ACE により合成される Angiotensin II の血清値は男性では遺伝子型による差はなく、女性では DD で高い傾向が認められた(それぞれ平均値で 28.9 pg/ml、31.1 pg/ml、30.4 pg/ml)。

#### (5) 腫瘍マーカー CA19-9 と Se, Le 遺伝子多型

腫瘍マーカー CA19-9 は DU-PAN-2 から Le 酵素により合成される。更に合成の上流にある 1 型糖鎖は Secretor 酵素により H 抗原に代謝される。従って、Le 酵素が欠損する Le 遺伝子型では CA19-9 は合成されず、Se 酵素が欠損する Se 遺伝子型では CA19-9 への合成経路に多くの基質が入ることになる。北海道八雲町住民健診受診者で検討したところ、Le 酵素の活性のない lele 型の者では CA19-9 は低値であった。Le アレルを持つ者の中での比較では、Se 無活性型で CA19-9 が高値を示す者があり、これは非喫煙者に限られていた(Kawai et al. Int J Cancer 2008)。

#### Le (ルイス酵素の遺伝子), Se (分泌型酵素の遺伝子) の遺伝子型別にみた CA19-9 の検査値分布



(6) 少量多項目測定チップを使用している検診 大幸医療センター自由診療外来受診者 100 人 (ピロリ菌検査および除菌希望者) について 100  $\mu$ l の血漿で 12 種類のサイトカイン (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, VEGF, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP1, EGF) を Randox 法で測定した。正常域にある者についても IL-8, VEGF, MCP1, EGF が測定ができた。IL-8 はピロリ菌抗体陽性者で高く、胃粘膜萎縮がある者で低値を示した。この変化は IL-8 -251A アレルを持つ者に比べ、-251TT 型の者で顕著であった (Naito et al. Epidemiol Infect 2010)。また、TNF- $\alpha$  の値はピロリ菌抗体陽性者で高く、更に抗体陽性者で胃粘膜萎縮がない者では ornithine decarboxylase (ODC) G317A の GG 型の者よりも A アレルを持つ者で TNF- $\alpha$  の値が高かった。ピロリ菌感染が血中のサイトカイン値を上昇させ消化器外の疾患のリスクを高めることの機序が推測された。

#### 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 Naito M, Eguchi H, Goto Y, Kondo T, Nishio K, Ishida Y, Kawai S, Okada R, Hishida A, Wakai K, Hamajima N. Association between circulating IL-8 levels, IL-8 T-251A genotypes and *Helicobacter pylori* infection. Epidemiol Infect 138: 512-518, 2010. 査読あり
- ② Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakamura T, Nakayama A, Ikebuchi Y, Ito K, Kusanagi Y, Chiba T, Tadokoro S, Takada Y, Oikawa Y, Inoue H, Suzuki K, Okada R, Nishiyama J, Domoto H, Watanabe S, Fujita M, Morimoto Y, Naito M, Nishio K, Hishida A, Wakai K,

- Asai Y, Niwa K, Kamakura K, Nonoyama S, Sakurai Y, Hosoya T, Kanai Y, Suzuki K, Hamajima N, Shinomiya N. Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a functional-based genetic analysis in a Japanese population. *Science Translational Med* 1(5-8): 41-48, 2009. 査読あり
- ③ Itou S, Goto Y, Suzuki K, Kawai S, Naito M, Ito Y, Hamajima N. Significant association between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677T allele and hyperuricemia among adult Japanese subjects. *Nutr Res* 29: 710-715, 2009. 査読あり
- ④ Hishida A, Matsuo K, Goto Y, Mitsuda Y, Naito M, Wakai K, Tajima K, Hamajima N. RUNX3 polymorphisms, *Helicobacter pylori* seropositivity, and risk of gastric atrophy and cancer in Japanese. *J Gastroenterol* 44: 1165-1171, 2009. 査読あり
- ⑤ Hishida A, Matsuo K, Goto Y, Mitsuda Y, Hiraki A, Naito M, Wakai K, Tajima K, Hamajima N. Toll-like receptor 4 +3725 G/C polymorphism, *Helicobacter pylori* seropositivity, and the risk of gastric atrophy and gastric cancer in Japanese. *Helicobacter* 14: 47-53, 2009. 査読あり
- ⑥ Kawai S, Suzuki K, Nishio K, Ishida Y, Okada R, Goto Y, Naito M, Wakai K, Ito Y, Hamajima N. Smoking and serum CA19-9 levels according to *Lewis* and *Secretor* genotypes. *Int J Cancer* 123: 2880-2884, 2008. 査読あり
- ⑦ Ishida Y, Suzuki K, Taki K, Niwa T, Kurotsuchi S, Ando H, Iwase A, Nishio K, Wakai K, Ito Y, Hamajima N. Significant association between *Helicobacter pylori* infection and C-reactive protein. *Int J Med Sci* 5: 224-229, 2008. 査読あり
- ⑧ Nishio K, Goto Y, Kondo T, Ito S, Ishida Y, Kawai S, Naito M, Wakai K, Hamajima N. Serum folate and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism adjusted for folate intake. *J Epidemiol* 18: 125-131, 2008. 査読あり
- ⑨ Itou S, Goto Y, Kondo T, Nishio K, Kawai S, Ishida Y, Naito M, Hamajima N. No associations of *Helicobacter pylori* infection and gastric atrophy with plasma total homocysteine in Japanese. *Int J Med Sci* 4: 98-104, 2007. 査読あり
- ⑩ Goto Y, Ando T, Yamamoto K, Tamakoshi A, El-Omar E, Goto H, Hamajima N. Association between serum pepsinogens and polymorphism of *PTPN11* encoding SHP-2 among *Helicobacter pylori* seropositive Japanese. *Int J Cancer* 118: 203-208, 2006 Jan. 2006. 査読あり
- [学会発表] (計5件)
- ① Hamajima N. Genetic traits for *H. pylori* persistent infection, atrophic gastritis, and gastric carcinogenesis. 8th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association. Cancer Genomics, Epigenetics, and the Development of Novel Therapeutics, February 7, 2010, Hawaii.
- ② 浜島信之. ゲノム多型性はバイオマーカーとなりうるか? 第7回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2009年3月20日, 名古屋.
- ③ Hamajima N. Genetic traits for *H. pylori* persistent infection, atrophic gastritis, and gastric carcinogenesis. 7th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association. In the Forefront of Basic and Translational Cancer Research. January 22, 2007, Hawaii.
- ④ Hamajima N, Goto Y. PTPN11 genotype: a genetic trait of *H. pylori* related gastric cancer at the step of atrophy development. 第66回日本癌学会学術総会, 2007年10月3-5日, 横浜
- ⑤ Hamajima N. Genetic traits for gastric atrophy among *Helicobacter pylori* infected individuals. The 5<sup>rd</sup> Sino-Japan Joint Conference for Cancer Research, October 6-7, 2006, Shanghai.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

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

### (2) 研究分担者

江口英孝 (EGUCHI HIDETAKA)  
埼玉医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：00260232