

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03588

研究課題名(和文) 日系人を含む日本人を対象とした大腸がんの原因究明・予防法開発のための分子疫学研究

研究課題名(英文) Molecular epidemiologic studies of colorectal cancer for understanding the etiology and development of preventive measures based on Japanese population including Japanese descent

研究代表者

岩崎 基 (Iwasaki, Motoki)

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・部長

研究者番号：60392338

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：日系人及び日本人を対象とした大腸腫瘍の疫学研究により、遺伝的素因により環境要因の影響が異なるかどうか、という遺伝環境交互作用の検討、肥満と大腸がんリスクとの間に介在する血漿バイオマーカーに関して媒介分析による効果の分解を行い、発がんリスクに主要な役割を果たしているバイオマーカーを明らかにするなど、大腸がんの発がんメカニズムの理解に対する更なる深化と予防法開発に資するエビデンスを構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遺伝環境交互作用は、同じ環境要因を曝露しても遺伝的素因の違いにより発がんリスクが異なるかどうかを明らかにするも、個別化予防につながる重要なエビデンスとなる。効果の分解により、血漿バイオマーカーを介した発がん経路が明らかとなれば、メカニズムの解明に貢献するだけでなく、予防介入試験のターゲットやその効果判定の中間指標にも繋がり得るエビデンスとなる。

研究成果の概要(英文)：We examined a gene-environment interaction to clarify whether genetic factors may modify an association between environmental factors and risk of colorectal cancer and performed a mediation analysis to decompose total effect of obesity on colorectal cancer risk into direct effect and indirect effects by inflammatory and metabolic biomarkers based on epidemiological studies for colorectal neoplasia among Japanese population including Japanese descent. Evidence from these studies might contribute to further understand colorectal carcinogenesis and develop preventive measures.

研究分野：がんの疫学

キーワード：分子疫学 大腸がん 日系移民 交互作用

## 1．研究開始当初の背景

我々は、サンパウロ在住および米国在住日系移民と日本人における大腸がん罹患率の比較により、遺伝的に類似していても、移民先の国により罹患率の変化が異なり、その背景には食生活などの環境要因が影響している可能性を見出した。このような移民集団を対象にした疫学研究は、幅広い環境要因の分布の中でリスク要因の探索ができるという利点があることから、日本在住日本人、サンパウロ在住日系人、ハワイ在住日系人の3集団を対象に大腸腺腫研究を実施した。先行する日本在住者を対象とした研究においては、すでに成果がいくつか公開されているが、日系人集団の解析は着手したばかりである。

大腸がんのリスク要因については、欧米を中心とする疫学研究により、肥満、運動不足、飲酒、赤肉・加工肉摂取などが「確実」ないしは「ほぼ確実」な要因として評価されている。我々は大規模前向きコホート研究(多目的コホート研究)のデータに基づき、日本人においてもこれらの既知の要因がリスク要因となることを示してきた。また大腸がん罹患前に採取された血漿検体を用いて、肥満および糖代謝関連のバイオマーカーや栄養素濃度などとの関連を検討してきた。さらに近年では、ハワイ大学の Loic Le Marchand 教授が研究代表者を務める国際共同研究に参画し、日本人及び日系人を含むゲノム網羅的関連解析により大腸がんの感受性遺伝子多型の同定にも成功した。また遺伝要因の違いにより同じ環境要因に対する感受性が人によって異なるという、いわゆる遺伝環境交互作用についても、多目的コホート研究および前述の国際共同研究の中で検討した結果を発表してきた。

このように日系移民を対象とした疫学研究と大規模前向きコホート研究という極めて独自性が高い研究基盤を最大限に活用し、大腸がんのリスク要因に関するエビデンスの構築に貢献してきたが、継続的に取り組む課題は山積している。特に個別化予防に資するエビデンスとしても重要となる遺伝環境交互作用の解明は、優先的に取り組む課題の一つであり、いまだに国際的にもエビデンスが不足している。また、前向きコホート研究において血漿バイオマーカーとの関連を検討した結果が増えつつあり、メカニズムの理解が進む一方で、例えば肥満関連のバイオマーカーのように複数が関与する場合の解釈は複雑であり、その意義の明確化が課題となっている。さらに既知の要因の寄与割合を考慮すると、新規のリスク要因の探索にも注力する必要がある。

## 2．研究の目的

前述のような学術的な背景を踏まえ、本研究では特に優先度が高い、個別化予防に資するエビデンスとして重要な遺伝環境交互作用の解明、発がんメカニズムへの関与が想定される血漿バイオマーカーの意義づけ、さらに新規リスク要因の探索に注力し、大腸がんの発がんメカニズムの理解に対する更なる深化と、予防法開発に資するエビデンスの構築を目的とした研究を実施した。具体的には、下記の3つの個別課題について検討した。

日系移民の大腸腺腫研究に基づく遺伝環境交互作用の検討

直接効果及び間接効果の推定による血漿バイオマーカーの意義づけに関する検討

新規リスク要因として分岐鎖アミノ酸との関連の検討

## 3．研究の方法

日系移民の大腸腺腫研究に基づく遺伝環境交互作用の検討

赤肉・加工肉摂取は、大腸がんのリスク要因として「確実」ないしは「ほぼ確実」な要因として評価さ

れている。大腸がんリスクが増加する理由のひとつに、加熱調理により産生されるヘテロサイクリックアミンの影響が想定されている。また、ヘテロサイクリックアミンは、N-acetyltransferases 2 (NAT2)によるアセチル化により変異原性を示すといわれており、NAT2 遺伝子多型の組み合わせにより、アセチル化能が異なる表現型が知られている。このことから、赤肉・加工肉摂取およびヘテロサイクリックアミン摂取と大腸腺腫・がんとの関連は、NAT2 遺伝子多型の組み合わせにより影響が異なる可能性が想定される。

本研究では、2007年5月から2013年8月の期間にサンパウロ市内の2つの医療機関において大腸内視鏡検査を受けた40から79歳の患者のうち、サンパウロに最低6カ月以上在住し、祖父母4人中3人以上が日本人という条件を満たす日系人を対象に構築した大腸腺腫研究(319症例、410対照)を解析対象とし、食物摂取頻度調査法により推計した赤肉・加工肉摂取量およびヘテロサイクリックアミン摂取量と末梢血白血球細胞由来のDNAを用いたNAT2 遺伝子多型のタイピング結果を用いて、遺伝環境交互作用を検討した。

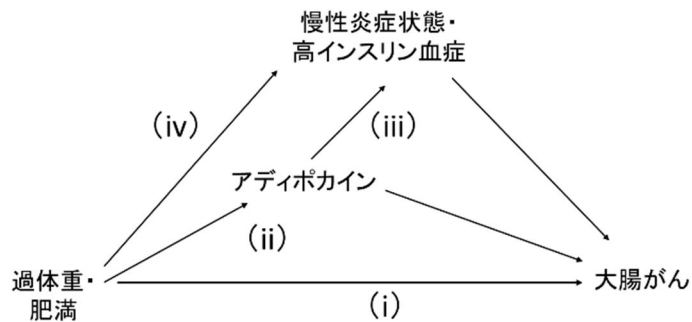
#### 直接効果及び間接効果の推定による血漿バイオマーカーの意義づけに関する検討

過体重・肥満により大腸がんリスクが増加するメカニズムとして、脂肪細胞由来のアディポカインの曝露と、それに伴う慢性炎症状態や高インスリン血症の影響が想定され、これらに關与する各種血漿バイオマーカーと大腸がんリスクとの関連が検討されてきた。しかし、どの程度がこれらのバイオマーカーを介した効果で説明されるのか、あるいはこれらのバイオマーカーを介さない直接的な影響はどの程度か、という点についてのエビデンスはない。そこでこれらの血漿バイオマーカーを中間変数として、過体重・肥満の大腸がん罹患リスクに対する影響を、中間変数を介さない直接効果と、中間変数を介した間接効果に分解し、それぞれの効果を推定することとした。

「多目的コホート研究(JPHC study)」(研究代表者 津金昌一郎)は全国11か所の保健所管内に在住する40歳から69歳の地域住民約14万人を対象に、5年おきに3回の生活習慣などに関するアンケート調査を実施するとともに、合計約6万人分の血液試料と健康診断データを収集し、死亡、がん、循環器疾患などのアウトカムを追跡しているコホート研究である。このうち、アディポカイン濃度(アディポネクチンおよびレプチン)、慢性炎症状態を反映するバイオマーカーの濃度(高感度C-reactive protein[CRP])、高インスリン血症を反映するバイオマーカーの濃度(C-peptide)、IGF関連ホルモンの濃度(IGF-I、IGFBP3)の分析値が利用可能であるベースライン調査による大腸がんのコホート内症例対照研究(359症例、718対照)を解析対象とした。

本研究では、統計的因果推論の分野で急速に方法論が発展している潜在結果変数モデルを用いることにより、過体重・肥満の大腸がんに対する影響(総合効果;例えば5年時のリスク差や対数リスク比)を分解することとした。まず、過体重・肥満によるがんリスクの増加において想定されるメカニズムを検討し、効果の分解パターンを決定するための関係図を作成した。本研究では、図1のように(i)「過体重・肥満 大腸がん」、(ii)「過体重・肥満 アディポカイン 大腸がん」、(iii)「過体重・肥満 アディポカイン 慢性炎症状態・高インスリン血症 大腸がん」、(iv)「過体重・肥満 慢性炎症状態・高インスリン血症 大腸がん」のように経路を想定し、潜在結果変数モデルによる解析を実施した。

図 1 . 過体重・肥満と大腸がんリスクとの関連に関与するバイオマーカー



#### 新規リスク要因として分岐鎖アミノ酸との関連の検討

新規リスク要因の探索を目的に、インスリン抵抗性に関連する栄養素として注目されている分岐鎖アミノ酸（バリン、ロイシン、イソロイシン）に着目し、その摂取量と大腸腺腫の関連を検討した。

2004年2月から2005年2月の期間に国立がん研究センターが提供するがん検診のうち大腸内視鏡検査を受けた40から69歳の受診者を対象に構築した大腸腺腫研究（782症例、738対照）を解析対象とし、比較的長期の曝露をとらえた食物摂取頻度調査票から推定した分岐鎖アミノ酸の摂取量（妥当性は検証済み）と大腸腺腫との関連を検討した。

#### 4 . 研究成果

##### 日系移民の大腸腺腫研究に基づく遺伝環境交互作用の検討

赤肉、加工肉、鶏肉類、魚類の摂取量と大腸腺腫との間に有意な関連は観察されなかった。また、食事由来のPhIP、MeIQx、DeMeIQxの摂取量およびそれらを合計値である総ヘテロサイクリックアアミン摂取量と大腸腺腫との間にも有意な関連は観察されなかった。また、NAT2遺伝子多型の組み合わせによりアセチル化能が速いタイプ、中間のタイプ、遅いタイプの3つの表現型を定義した。この情報をもとに速いタイプと中間・遅いタイプの2群に分け、総肉類摂取量と総ヘテロサイクリックアアミン摂取量について中央値で分けた2群を組み合わせ、交互作用を検討したところ、いずれも有意な結果は観察されなかった。ヘテロサイクリックアアミンは、加熱調理により産生されるため、その摂取量の評価が難しく、摂取量の誤分類が結果に影響した可能性は否定できない。また、本研究の対象集団は、欧米の先行研究の集団に比べ、摂取量が少ないことも関連が検出できなかった理由の一つと考える。

##### 直接効果及び間接効果の推定による血漿バイオマーカーの意義づけに関する検討

BMIが25未満の群を基準に、25-27.5、27.5以上の群の相対リスクを算出した。その結果、27.5以上の群で大腸がんリスクの有意な増加が観察された（総合効果）。これを、BMIと大腸がんリスクとの間の直接効果（図1の(i)の経路）、アディポカイン（アディポネクチンおよびレプチン）を介する間接効果1（図1の(ii)と(iii)の経路）とアディポカインを介せずに慢性炎症状態（CRP）・高インスリン血症（C-peptide）を介する間接効果2（図1の(iv)の経路）に分解した。その結果、直接効果と間接効果2において関連は見られず、アディポカインを介する間接効果1が相対的に強く関連している結果が得られた。

これまでも肥満と大腸がんリスクとの関連に媒介分析を適用し、効果の分解を行った先行研究が数件あるが、多くは古典的な媒介分析の手法を用いた研究であり、解析手法の違いから、単純に結果を比較することはできない。本研究では、肥満による大腸がんリスクの増加に關与するバイオマーカーのうち、アディポネクチンやレプチンが重要な役割を果たしていることを示唆する知見が得られたが、さらに同種の疫学研究からのエビデンスが蓄積することにより、メカニズムの理解が深まることが期待される。

#### 新規リスク要因として分岐鎖アミノ酸との関連の検討

本研究では、分岐鎖アミノ酸摂取量の合計値、および個別のアミノ酸との間に有意な関連は観察されなかった。これまでに同じ対象者の血漿検体を用いて、血中分岐鎖アミノ酸濃度（バリン、ロイシン、イソロイシン）と大腸腺腫との関連を検討し、ロイシン濃度との間に有意な負の関連を観察している。食事からの分岐鎖アミノ酸摂取は、血中濃度の主要な規定要因ではないと言われていることから、大腸腺腫との関連においても結果が異なる可能性が想定される。今後、前向きコホート研究や大腸がんをアウトカムとした疫学研究からのエビデンスの蓄積により、大腸がん発がんに対する分岐鎖アミノ酸の意義が明らかになることが期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Budhathoki S, Iwasaki M, Yamaji T, Hamada GS, Miyajima NT, Zampieri JC, Sharma S, Pakseresht M, Kolahdooz F, Ishihara J, Takachi R, Charvat H, Le Marchand L, Tsugane S.	4. 巻 29
2. 論文標題 Doneness preferences, meat and meat-derived heterocyclic amines intake, and N-acetyltransferase 2 polymorphisms: association with colorectal adenoma in Japanese Brazilians.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Cancer Prev.	6. 最初と最後の頁 7-14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/CEJ.0000000000000506.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Budhathoki S., Iwasaki M., Yamaji T., Yamamoto H., Kato Y., Tsugane S.	4. 巻 28
2. 論文標題 Association of plasma concentrations of branched-chain amino acids with risk of colorectal adenoma in a large Japanese population	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Annals of Oncology	6. 最初と最後の頁 818-823
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/annonc/mdw680	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Katagiri Ryoko, Goto Atsushi, Budhathoki Sanjeev, Yamaji Taiki, Yamamoto Hiroshi, Kato Yumiko, Iwasaki Motoki, Tsugane Shoichiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Association between plasma concentrations of branched-chain amino acids and adipokines in Japanese adults without diabetes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1043
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-19388-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 -
1. 著者名 Katagiri R, Song M, Zhang X, Lee DH, Tabung FK, Fuchs CS, Meyerhardt JA, Nishihara R, Chan AT, Joshi AD, Iwasaki M, Ogino S, Willett WC, Giovannucci E, Wu K.	4. 巻 13
2. 論文標題 Dietary Intake of Branched-Chain Amino Acids and Risk of Colorectal Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Prev Res	6. 最初と最後の頁 65-72
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1158/1940-6207.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 片桐諒子、後藤温、Sanjeev Budhathoki、山地太樹、山本浩史、加藤由美子、岩崎基、津金昌一郎
2. 発表標題 糖尿病のない日本人集団における血液中分岐鎖アミノ酸濃度とアディポカイン濃度の関連
3. 学会等名 第89回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motoki Iwasaki
2. 発表標題 Dietary carcinogens and cancer risk: findings from Japanese Studies
3. 学会等名 2018 World Cancer Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩崎 基
2. 発表標題 がん罹患リスクに対する環境発がん要因と遺伝素因の交互作用の検討
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岩崎 基
2. 発表標題 住民ベースコホートデータを用いた多因子疾患としてのがんのリスク予測
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片桐諒子、後藤温、西海信、小林隆、日高章寿、山地太樹、澤田典絵、島津太一、井上真奈美、岩崎基、吉田優、津金昌一郎
2. 発表標題 血液中分岐鎖アミノ酸濃度と隣臓がん罹患の関連について：コホート 内症例対照研究
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

国立がん研究センターのがん検診受診者を対象とした研究 <a href="http://epi.ncc.go.jp/mstudy/491/7888.html">http://epi.ncc.go.jp/mstudy/491/7888.html</a>
---

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