

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09095

研究課題名(和文) 糖尿病と膵がんに関する分子遺伝疫学的解析

研究課題名(英文) Comprehensive analysis of association between diabetes and pancreatic cancer

研究代表者

林 櫻松 (Lin, Yingsong)

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号：50340302

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：多施設症例対照研究により、糖尿病歴のある者の膵がんリスクは約3倍に高まることが明らかになった。メンデルランダム化解析では、遺伝要因によって規定されるヘモグロビンA1c(血糖コントロール指標)と膵がんリスクの間に有意な関連が認められた。また、日本人を対象とした糖尿病全ゲノム関連解析(GWAS)と日本人を対象とした膵がんGWASとで同定された一塩基多型を比較したところ、一部がオーバーラップしていることが分かった。これらの所見により、膵がんと糖尿病の発症に共通する遺伝的要因が存在することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本では糖尿病と膵がんの関連を多角的に検討した研究が非常に少ない。本研究では、まず糖尿病歴と膵がん罹患リスクの関連を明らかにした。次に、メンデルランダム化(MR)解析を実施し、遺伝要因によって規定されているヘモグロビンA1c(血糖コントロール指標)は、膵がんリスクとの有意な関連が認められた。インスリン抵抗性や分泌不全を基盤とした2型糖尿病が日本で急増している中で、本研究結果は、糖尿病と膵がんの関連をより明確にし、膵がんの予防につながるものである。

研究成果の概要(英文)：In a multi-institute case-control study of pancreatic cancer, individuals with a history of diabetes had approximately 3-fold increased risk for pancreatic cancer compared with those without. In Mendelian randomization analyses, genetically determined hemoglobin A1c levels were shown to be significantly associated with pancreatic cancer risk. We also found that diabetes and pancreatic cancer share genetic susceptibility factors when comparing the SNPs that were identified in the genome-wide association studies (GWASs) for both diabetes and pancreatic cancer. Clarification of the relationship between diabetes and pancreatic cancer contributes to pancreatic cancer etiology and prevention.

研究分野：がん疫学

キーワード：膵がん 糖尿病

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2014年の膵がん死亡数は31,716人(男16,411,女15,305)であり、肺がん、大腸がん、胃がんに次いで、がん関連死亡の第4位を占めている。膵がんの死亡数は近年増加傾向にあり、5年生存率は10%以下と有意な改善は認められていない。疫学研究では、リスク因子として喫煙が最も一貫した関連性を示し、非喫煙者に対する現在喫煙者の膵がんリスクは2倍程度である。ほかのリスク因子として、糖尿病、肥満、慢性膵炎、膵がん家族歴などが挙げられている。疫学研究では長期間の糖尿病歴を持つ者の膵がんリスクは1.5-2倍程度に上昇することが一貫して認められるが、糖尿病の罹病期間、糖尿病の家族歴、糖尿病治療薬の使用などが膵がんリスクに及ぼす影響を詳細に検討した研究は少ない。

日本における糖尿病患者数は予備群をあわせるとその数は1,000万人以上と推測されている。糖尿病患者のおよそ9割を占めている2型糖尿病は、インスリン抵抗性がその基盤にあるが、その発症には遺伝的要因や環境要因が複雑に関与している。一方、膵がんの全ゲノム解析から、KRAS、TP53、CDKN2A、SMAD4といった遺伝子異常が高頻度に認められている。また、common 遺伝的変異として全ゲノム関連解析(GWAS)から ABO 血液型を決める ABO 遺伝子など14の遺伝子領域が膵がんリスクと有意に関連することが報告されている。疫学的関連及び分子遺伝学的解析による知見を総合すると、糖尿病リスクを規定する遺伝的変異と膵がんリスクを規定する遺伝的変異に共通したものが存在する可能性がある。欧米を中心に環境要因及び遺伝子要因の両側面から糖尿病関連膵がんについて検討がなされているが、日本では遺伝的要因まで考慮した疫学研究はほとんどない。

2. 研究の目的

本研究では、多施設症例対照研究で収集した疫学データや、膵がん全ゲノム関連解析(GWAS)による遺伝子多型データなどを用いて、糖尿病と膵がんの関連を多角的に検討する。

3. 研究の方法

多施設膵がん症例対照研究で収集済みの糖尿病関連因子(糖尿病家族歴、罹病期間、インスリン治療など)と膵がんリスクの関連を評価した。次に、既に実施された膵がん GWAS データと糖尿病の GWAS データを比較することにより、共通する遺伝的変異(SNP)の影響を検討した。さらに、糖尿病や糖尿病関連因子と膵がんの因果関係を評価するため、メンデルランダム化(MR)解析を実施した。最後に、膵がん罹患と関連する生活習慣、遺伝的要因を検討し、有意な因子を含めた糖尿病患者における膵がんリスク予測モデルを構築した。

研究成果

1) 多施設膵がん症例対照研究による糖尿病と膵がんの関連

40-79歳の膵がん症例1052人と症例と同じ病院を受診したがん以外の病院対照804人について、糖尿病歴の有無や、罹病期間、糖尿病家族歴などの糖尿病関連因子と膵がんリスクの関連を検討した。統計解析にはLogistic regression modelを用いた。性、年齢、喫煙を補正後、糖尿病歴がない者と比べて、糖尿病歴がある者の膵がんリスクは約3倍に有意に上昇していた(オッズ比=2.75、95%信頼区間=2.05-3.69)。さらに、糖尿病の罹病期間で分析すると、罹病期間が3年未満の場合、リスクが約4倍であり、膵がんが糖尿病の原因である可能性が示唆された。3)糖尿病家族歴と膵がんリスクとの間に弱い正の関連が認められた。4)女性で妊娠中糖尿病と膵がんリスクの関連を検討したが、数が少ないためさらなる検討が必要である。

2) 膵がんリスクモデルの構築

リスクモデルを構築するために、これまでに主に欧米人を対象とした膵がんゲノムワイド関連解析で報告された 42 感受性領域の SNP に注目し、日本人膵がん患者 664 人と年齢・性別をマッチングした対照群 664 人について、個々の SNP と膵がんリスクの関連を評価した。ロジスティック回帰分析を行い、喫煙、膵癌家族歴、5 SNP s (rs13303010、rs12615966、rs657152、rs9564966、rs16986825) を最終リスクモデルに含めた。リスクモデルの ROC 曲線下面積 (AUC) は、0.63 (95%信頼区間:0.60-0.66) と中程度の予測能を示した。5 SNP s から得られた Polygenic スコアと膵がんリスクとの関連を検討した結果、最も高いリスクスコアのグループで膵がんオッズ比は 1.98 (95%信頼区間:1.42-2.76) であった。Polygenic スコアを用いることでリスク層別が可能であることが示唆された。

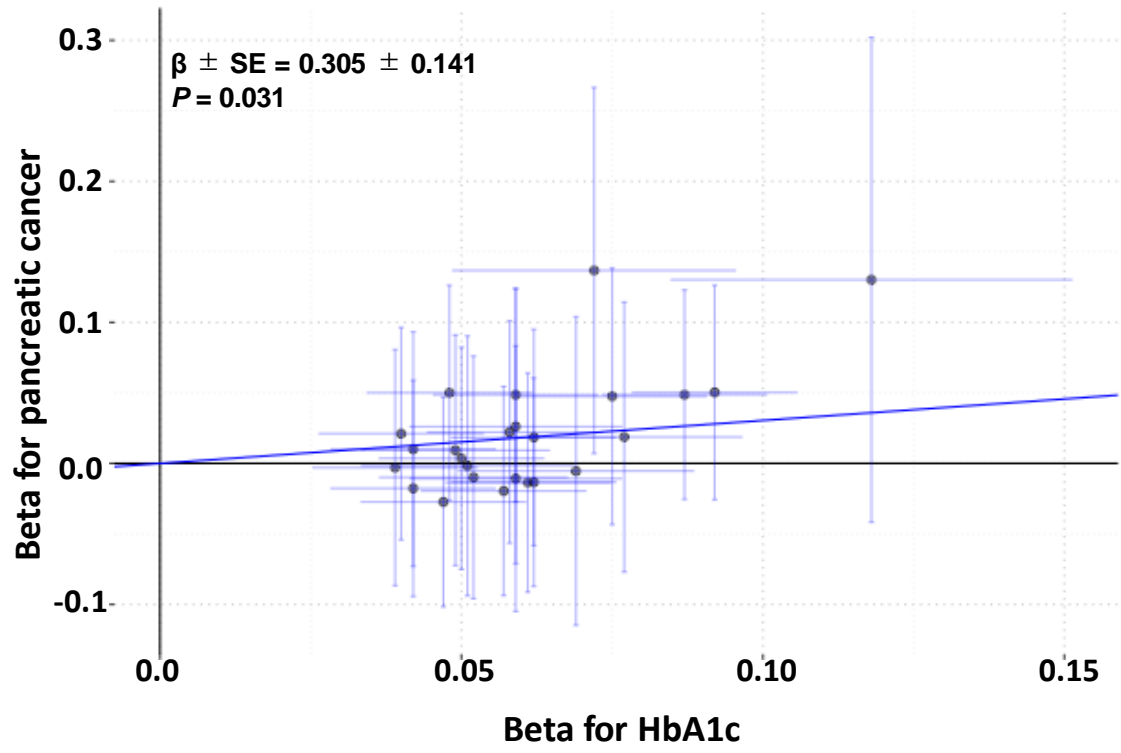
膵がん GWAS で同定された *GP2* 遺伝子にある SNP のうち、膵がんと最も強い関連を示した SNP (rs78193826) を上記のリスクモデルに追加し、リスク予測モデルの識別能を再検討した。この SNP と連鎖不平衡にある rs117267808 は、糖尿病 GWAS においても有意な関連が認められている。その結果、リスクアレル T を持つ者は膵がん罹患オッズ比が 1.49 (95%信頼区間:1.12-1.97) と他の SNP と独立して有意に関連していた (表 1)。しかしながら、ROC 曲線下面積 (AUC) は、追加前 0.641、追加後 0.646 と両者に統計学的に有意差が認められなかった。

		オッズ比	95%CI下限	95%CI上限	P 値
Intercept		0.68	0.44	1.03	6.87E-02
喫煙		1.62	1.29	2.04	3.37E-05
家族歴		2.57	1.38	4.79	2.94E-03
rs13303010	1p36.33	0.83	0.7	0.99	3.91E-02
rs12615966	2q12.1	1.34	1.02	1.76	3.68E-02
rs657152	9q34.2	1.44	1.22	1.7	1.14E-05
rs9564966	13q22.1	0.71	0.6	0.83	1.32E-05
rs16986825	22q12.1	1.21	1.04	1.42	1.53E-02
rs78193826	16p12.3	1.49	1.12	1.97	5.37E-03

3) 糖尿病と膵がんのメンデルランダム化解析

MR 法 においては、糖尿病や血糖コントロールの指標であるヘモグロビン A1c (HbA1c) やインスリンなどに関連する SNP を操作変数とし、膵がんとの関連を評価した。その結果、25 SNPs を用いた、遺伝的に規定された HbA1c と膵がんリスクとの間に有意な関連が示された (図 1)。

図1 MRによるHbA1cと膵がんの関連



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nakatochi M, Lin Y, Ito H, Hara K, Kinoshita F, Kobayashi Y, Ishii H, Ozaka M, Sasaki T, Sasahira N, Morimoto M, Kobayashi S, Ueno M, Ohkawa S, Egawa N, Kuruma S, Mori M, Nakao H, Wang C, Nishiyama T, Kawaguchi T, Takahashi M, Matsuda F, Kikuchi S, Matsuo K	4. 巻 13(9)
2. 論文標題 Prediction model for pancreatic cancer risk in the general Japanese population.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0203386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0203386.	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 Okuda M, Lin Y, Mabe K, Kato M, Osaki T, Miyamoto R, Okumura A, Kamiya S, Kikuchi S.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Serum pepsinogen values in Japanese junior high school students with reference to Helicobacter pylori infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Epidemiol	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20180119	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 Nishiyama T, Nakatochi M, Goto A, Iwasaki M, Hachiya T, Sutoh Y, et al.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Genome-wide association meta-analysis and Mendelian randomization analysis confirm ALDH2 influencing on sleep duration in the Japanese population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sleep	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/sleep/zsz046	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 Tanikawa C, Kamatani Y, Toyoshima O, Sakamoto H, Ito H, Takahashi A, et al.	4. 巻 109
2. 論文標題 Genome-wide association study identifies gastric cancer susceptibility loci at 12q24.11-12 and 20q11.21	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4015 ~ 4024
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13815	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 Campa D, Pastore M, Capurso G, Hackert T, Di Leo M, Izbicki JR, Khaw KT, Gioffreda D, Kupcinskas J, Pasquali C, Macinga P, Kaaks R, Stigliano S, Peeters PH, Key TJ, Talar-Wojnarowska R, Vodicka P, Hidemi Ito, Keitaro Matsuo et al.	4. 巻 142
2. 論文標題 Do pancreatic cancer and chronic pancreatitis share the same genetic risk factors? A PANcreatic Disease ReseArch (PANDoRA) consortium investigation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 290-296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.31047	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 江川直人	4. 巻 65
2. 論文標題 糖尿病と膵癌	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 お茶の水医学雑誌	6. 最初と最後の頁 173-184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

[学会発表] 計2件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Yingsong Lin*, Masahiro Nakatochi, Hidemi Ito, Fumie Kinoshita, Yumiko Kobayashi, Hiroshi Ishii, Naoki Sasahira, Makoto Ueno, Naoto Egawa, Sawako Kuruma, Haruhisa Nakao, Fumihiko Matsuda, Shogo Kikuchi, Keitaro Matsuo
2. 発表標題 Prediction model for pancreatic cancer risk in the general Japanese population
3. 学会等名 AACR Special Conference, Pancreatic Cancer: Advances in Science and Clinical Care (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中枋 昌弘、林 櫻松、伊藤 秀美、木下 文恵、小林 由美子、石井 浩、笹平 直樹、上野 誠、江川 直人、来間 佐和子、中尾 春壽、松田 文彦、菊地 正悟、松尾 恵太郎
2. 発表標題 一般日本人集団における膵がん発症予測モデルの構築
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第62回大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究 分担者	中枋 昌弘 (Nakatochi Masahiro) (10559983)	名古屋大学・医学系研究科(保健)・准教授 (13901)	
研究 分担者	伊藤 秀美 (Ito Hidemi) (90393123)	愛知県がんセンター(研究所)・がん情報・対策研究分野・ 分野長 (83901)	