様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 22 年 6 月 2 日現在

研究種目：若手研究（B）
研究期間：2008～2009
課題番号：20790435
研究課題名（和文）ヒトパピローマウイルス感染と頭頸部がんの発症に関する疫学的研究

研究課題名（英文）Epidemiological study between HPV infection and risk of head and neck cancer

研究代表者
鈴木　勇史（SUZUKI　TAKESHI）
名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：70416163

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、ヒトパピローマウイルス（HPV）の感染と頭頸部がん発症のリスクに関して疫学的に解明することを目的とし、予防対策を行うための研究成果を得ることを目的としている。

研究成果の概要（英文）：This study aims to clarify the association between HPV infection and head and neck cancer risk and obtains the evidence for the prevention.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総　計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：社会医学・衛生学
キーワード：予防医学、頭頸部がん

１．研究開始当初の背景

(1)頭頸部がんは口腔がん、咽頭がん、喉頭がん等が含まれ、中高年の男性に多い。頭頸部がんの発生頻度は、がん全体からすれば約5%であるが、頭頸部領域は摂食、呼吸、会話等の生活上かかせない機能が集中しており、腫瘍、または治療によってそれらの機能が失われることがある。また、近年の新しい手術法や抗がん剤の開発にもかかわらず、治療成績の向上が見られていない悪性腫瘍の一つで、死亡率は増加傾向である。したがっ

て頭頸部がんの発症に関する危険要因を解明し、予防対策を行うことは重要であると考える。

(2)頭頸部がん発症の危険要因として喫煙、飲酒は疫学的に明白であるが、近年、頭頸部領域のHPV感染が発癌との関わりにおいて注目されている。頭頸部領域におけるHPVの感染経路はまだはっきりと解明されていないが、性交渉によるものと推測されている。HPVは現在100種近くの遺伝子型が検出されているが、子宮頸がんなどの研究で、発癌と関連がある高リスク型（HPV16,18型など）と癌では検出されない低リスク型に大別されることがわかっている。HPV 感染と頭頸部がんの発症リスクに関するアメリカ合衆国の先行研究では、血清の抗HPV-16抗体陽性者はHPV陰性者に比べ、頭頸部がんのリスクが約 30倍高いことが報告された。しかしながら、この研究は100例程度の症例を用いた中規模症例対照研究で、そのため、統計学的に不安定な結果を示している。一方、日本人におけるこれまでの研究は頭頸部がん症例内の横断的な研究のみで、症例対照研究デザインなどの因果関係を検討する疫学研究は報告されていない。

(3)タバコやアルコールの摂取は頭頸部がんの発症と強い関連を示す危険要因であるが、タバコもアルコールも摂取しない集団（非喫煙・非飲酒者）おいても、比較的高い頻度で頭頸部がんの発症を認める。この集団における喫煙・飲酒以外の頭頸部がん発症要因として、HPV感染が関与している可能性があるが、現在まで非喫煙・非飲酒者におけるHPV感染のリスクを検討された報告はない。また、喫煙・飲酒習慣やその他の要因とHPV感染を同時に検討した報告もほとんどないため、HPV感染がタバコやアルコールの摂取による頭頸部がんのリスクにどう影響をおよぼすかも不明である。

２．研究の目的

(1)非喫煙者・非飲酒者における頭頸部がん罹患状況の把握。

(2)HPV 感染と頭頸部がん発症リスクに関する新しい知見をもたらすこと。

(3)非喫煙・非飲酒者において、HPV感染が頭頸部がん発症に影響をおよぼす可能性を検討すること。

(4)HPV感染と喫煙・飲酒習慣がどのような効果（相乗的・相加的）で頭頸部がんの発症に影響をおよぼすか検討すること。

３．研究の方法

(1)愛知県がんセンター病院にて20-79歳で頭頸部がんと診断された385名を同定した。次に頭頸部がん患者に対して、性・年齢を1対5でマッチングさせた非がん対照者1925名を同定しデータセットを構築した。

(2)対象者の生活習慣に関する情報は病院外来初診時に自記式質問票調査から得た。それらの情報が入った愛知県がんセンター病院疫学研究のデータベースから、頭頸部がん症例と非がん対照者の喫煙、飲酒など生活習慣要因に関するデータを抽出した。

(3)血清検体の存在する頭頸部がん患者237

名と性・年齢を1対3でマッチングさせた非がん者対照711名でデータセットを構築した。

(4)同定された対象者の血清サンプルを用いて、高リスク型(16、18、48、58など)HPV抗体価をELISA法にて測定を試みた。

４．研究成果

(1)頭頸部がん 385 例のなかで、非喫煙者・非飲酒者は 49 例（13%）であった。部位別では口腔がん 38 例、咽頭がん 8 例、喉頭がん 3 例であった。咽頭がんのなかで、舌がんが 23 例であり、そのうち 22 例が女性であった。本研究では、非喫煙者・非飲酒者に発症する頭頸部がんは女性の舌がんが多いことが判明した。

(2)血清の HPV 抗体価を測定することによって HPV 感染の有無を診断しようと試みたが、検討した結果、HPV 抗体価測定の確立した方法はなかった。ELISA 法を中心に、独自の測定方法を確立するために、国内外の研究者から情報を得て測定方法を模索した。しかしながら、現在まで確立しておらず、今後、HPV 抗体価の測定方法が確立したら、随時研究成果を報告していく予定である。

(3)頭頸部がんの発症リスクに影響をおよぼすその他の生活習慣や遺伝的背景に関して、愛知県がんセンター病院疫学研究のデータを使用して検討した。歯ブラシ習慣と頭頸部がん発症リスクの研究では、毎日1回歯ブラシをする人に比べて、毎日2回以上歯ブラシをする人はオッズ比 0.67 と有意に頭頸部がんのリスクの低下を認めた。一方、歯ブラシの習慣がない人はオッズ比 1.83 と頭頸部がんのリスクの上昇を認めた。その傾向は、口腔がん、咽頭がん、喉頭がんすべてにおいて認められた。喫煙・飲酒習慣別の解析では、喫煙や飲酒習慣に関わらず同様の傾向を認めた。

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8件）

①Oze I, Matsuo K, Hosono S, Ito H, Kawase T, Watanabe M, Suzuki T, Hatooka S, Yatabe Y, Hasegawa Y, Shinoda M, Tajima K, Tanaka H.： Comparison between Self-reported Facial Flushing After Alcohol Consumption and ALDH2 Glu504Lys Polymorphism for the Risk of Upper Aerodigestive Tract Cancer in a Japanese Population. Cancer Science in press.
査読有

②Park JY, Matsuo K, Suzuki T, Ito H, Hosono S, Kawase T, Watanabe M, Oze I, Hida T, Yatabe Y, Mitsudomi T, Takezaki T, Tajima K, Tanaka H.：Impact of smoking on lung cancer risk is stronger in those with the homozygous aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) null allele in a Japanese population. Carcinogenesis 31: 660-5, 2010.査読有

③Oze I, Matsuo K, Suzuki T, Kawase T, Watanabe M, Hiraki A, Ito H, Hosono S, Ozawa T, Hatooka S, Yatabe Y, Hasegawa Y, Shinoda M, Kiura K, Tajima K, Tanimoto M, Tanaka H.： Impact of multiple alcohol dehydrogenase gene polymorphisms on risk

of upper aerodigestive tract cancers in a Japanese population. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 18: 3097-102, 2009.
査読有

④Kanda J, Matsuo K, Suzuki T, Kawase T, Hiraki A, Watanabe M, Mizuno N, Sawaki A, Yamao K, Tajima K, Tanaka H.: Impact of alcohol consumption with polymorphisms in alcohol-metabolizing enzymes on pancreatic cancer risk in Japanese. Cancer Sci 100: 296-302, 2009.
査読有

⑤Suzuki T, Matsuo K, Hirose K, Hiraki A, Kawase T, Watanabe M, Yamashita T, Iwata H, Tajima K.: One-carbon metabolism-related gene polymorphisms and risk of breast cancer. Carcinogenesis 29: 356-62, 2008.査読有

⑥Suzuki T, Matsuo K, Hasegawa Y, Hiraki A, Kawase T, Tanaka H, Tajima K.: Anthropometric factors at age 20 years and risk of thyroid cancer. Cancer Causes Control 19: 1233-42, 2008.査読有

⑦Suzuki T, Matsuo K, Tsunoda N, Hirose K, Hiraki A, Kawase T, Yamashita T, Iwata H, Tanaka H, Tajima K.: Effect of soybean on breast cancer according to receptor status: a case-control study in Japan. Int J Cancer 123: 1674-80, 2008.査読有

⑧Suzuki T, Matsuo K, Sawaki A, Mizuno N, Hiraki A, Kawase T, Watanabe M, Nakamura T, Yamao K, Tajima K, Tanaka H.: Alcohol drinking and one-carbon metabolism-related gene polymorphisms on pancreatic cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 17: 2742-7, 2008.査読有

〔学会発表〕(計4件)

①尾瀬功，松尾恵太郎，鈴木勇史，川瀬孝和，伊藤秀美，細野覚代，渡邉美貴，波戸岡俊三，長谷川泰久，篠田雅幸，田島和雄，田中英夫　日本人におけるアルコール脱水素酵素遺伝子多型の上部気道・消化管がんに与える影響　日本癌学会総会（2009年10月1-3日)、横浜

②佐藤文仁，尾瀬功，松尾恵太郎，鈴木勇史，山本憲幸，川瀬孝和，渡邉美貴，波戸岡俊三，長谷川泰久，篠田雅幸，上田実，田島和雄，田中英夫　上部気道・消化器がんと歯磨き回数の関係　日本癌学会総会(2009年10月1-3日)、横浜

③尾瀬 功、松尾恵太郎、鈴木勇史、川瀬孝和、田中英夫、田島和雄　アルコール脱水素酵素遺伝子 ADH4,ADH7 の遺伝子多型と上気道・消化管がんの危険性　がん予防大会(2009年6月16-17日)、名古屋

④佐藤文仁、松尾恵太郎、鈴木勇史、川瀬孝和、渡邊美貴、田島和雄、田中英夫　日本人における頭頸部・食道がんに対するブラッシング習慣のがん予防効果の検討　がん予防大会（2009年6月16-17日)、名古屋

６．研究組織

(1)研究代表者
鈴木　勇史（SUZUKI　TAKESHI）
名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：70416163