

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：87123

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18119

研究課題名（和文）アルコール代謝酵素の遺伝子多型に注目した膀胱がん発生メカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of bladder cancer development focusing on genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes

研究代表者

正岡 寛之（MASAOKA, Hiroyuki）

公立学校共済組合九州中央病院（臨床研究センター）・臨床研究センター・研究員

研究者番号：80848010

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,000,000円

研究成果の概要（和文）：我々は、症例対照研究により、飲酒、アルコール代謝遺伝子、膀胱がんのリスクの関連を検討した。媒介分析の結果、アルデヒド脱水素酵素2（ALDH2）の遺伝子多型であるrs671（Glu504Lys）のLysアレルは、飲酒に由来するアセトアルデヒドの曝露を増加させることで、膀胱がんのリスクを増加させることが示された。一方で、Lysアレルは、飲酒量を抑制することにより、膀胱がんに対して保護的な効果をもたらすと推察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本の膀胱がん罹患数、死亡数は近年増え続けているため、日本人のデータに基づいた、新たな膀胱がんのリスクファクターの同定や、膀胱がん発症のメカニズムの解明が必要不可欠である。本研究により、ALDH2 rs671 Lysアレル保有者が飲酒を行うことで膀胱がんのリスクが上昇することが示された。Lysアレル保有者が飲酒を控えるように啓蒙を行えば、膀胱がん罹患者を減らすことができるかもしれない。

研究成果の概要（英文）：We conducted a case-control study to investigate the association between alcohol consumption, genetic polymorphisms related to alcohol metabolism and risk of bladder cancer. Mediation analysis revealed that the aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) polymorphism, rs671 (Glu504Lys), Lys allele increases the bladder cancer risk by increasing exposure to acetaldehyde derived from alcohol consumption (direct carcinogenic effects). On the other hand, the Lys allele reduces the bladder cancer risk by decreased alcohol consumption (indirect carcinogenic effects).

研究分野：がん疫学、分子疫学

キーワード：膀胱がん アルコール アルデヒド脱水素酵素2 アセトアルデヒド

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

世界保健機構(WHO)が2018年に公表したデータによると、日本の膀胱がん罹患数、死亡数は近年増え続けており、日本人のデータに基づいた、新たな膀胱がんのリスクファクターの同定や、膀胱がん発症のメカニズムの解明が必要不可欠である。

飲酒は食道がんや肝臓がんなど様々ながんのリスクファクターである。アルコールの代謝産物であるアセトアルデヒドは、DNA付加体を形成することで発がん作用を発揮することが報告されていることから、我々は、アセトアルデヒド代謝に関わるアルコール代謝酵素の遺伝子多型に着目した。アルコールは、主に、アルコール脱水素酵素 (ADH1B)によりアセトアルデヒドに代謝され、アセトアルデヒドはアルデヒド脱水素酵素 (ALDH2)により酢酸に代謝される (図1)。ADH1Bの遺伝子多型により、アルコールをアセトアルデヒドに代謝する速度が異なり、ALDH2の遺伝子多型により、アセトアルデヒドの代謝能が大きく異なる。特に、ALDH2遺伝子多型 (rs671)

Lys アレル保有者は、Lys アレル非保有者 (Glu/Glu)と比較すると、飲酒に由来するアセトアルデヒド曝露量が増えることがこれまでの研究で示されている。ALDH2、ADH1B 遺伝子多型は、飲酒によるアセトアルデヒドの曝露量を調整することで、膀胱がんのリスクに影響をおよぼすのではないかと仮説を立てた。

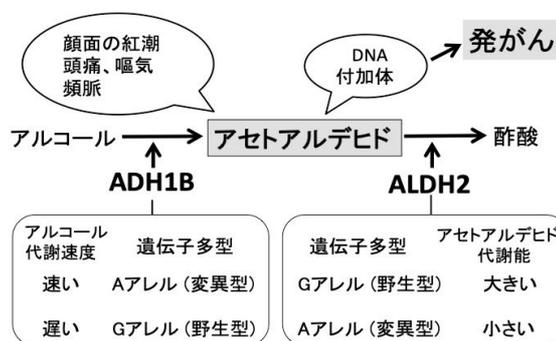


図1 アルコール代謝酵素の遺伝子多型により、発がん物質であるアセトアルデヒドの曝露量が調整される

2. 研究の目的

アルコール代謝酵素の遺伝子多型が、飲酒と膀胱がんの関連に影響をおよぼすことを明らかにすることである。さらに、飲酒由来のアセトアルデヒドが膀胱がん発症に関与しているということ、媒介分析によるデータ解析にて検証することを目的とする。

ALDH2、ADH1B 遺伝子多型は飲酒行動に大きな影響をおよぼす。これは、アルコールの代謝産物であるアセトアルデヒドが、飲酒による顔面の紅潮、動悸、嘔気の原因だからである。そのため、ALDH2、ADH1B が膀胱がんにおよぼす影響があったとしても、飲酒量を調整することによる影響なのか、それとも、アセトアルデヒド代謝そのものの影響なのか判断が困難である。媒介分析により、ALDH2、ADH1B の効果が、飲酒行動の変容を介した効果 (間接効果)なのか、飲酒を介さない効果 (直接効果=アセトアルデヒドの影響)なのかを検証することが可能である。

3. 研究の方法

愛知県がんセンター病院を2006~2013年に受診した患者データをもとに、アルコール代謝酵素の遺伝子多型、飲酒、膀胱がんリスクの関連を、症例対照研究にて検証する。

まずは、各々の患者における *ALDH2* (rs671)、*ADH1B* (rs1229984) の遺伝子型を Taqman 法によるリアルタイム PCR で決定する。次に、*ALDH2*、*ADH1B* 遺伝子多型、飲酒、喫煙、年齢、性別を共変量として、条件付きロジスティック回帰分析で解析し、rs671(Glu504Lys)、rs1229984(His47Arg) の膀胱がん罹患に対するオッズ比を飲酒状況(非飲酒者、飲酒者)ごとに算出する。それによって、*ALDH2*、*ADH1B* が、飲酒と膀胱がんの関連に影響をおよぼすか明らかにする。

さらに、媒介分析を行い、*ALDH2*、*ADH1B* が膀胱がんにおよぼす影響が直接効果によるものかどうかを検討する (図 2)。

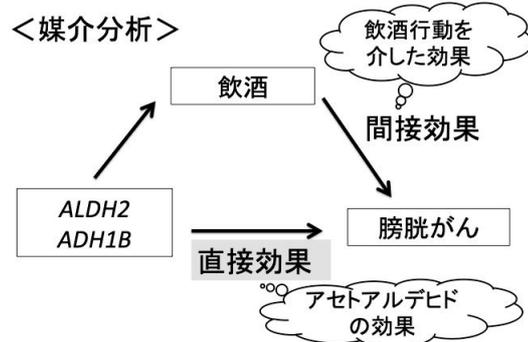


図2 媒介分析により、*ALDH2*、*ADH1B* の効果を、直接効果と間接効果に分けることが可能

4. 研究成果

愛知県がんセンター病院疫学研究 (HERPACC3) から、膀胱がん患者 51 名、年齢と性別をマッチングさせた対照患者 510 名の飲酒、喫煙習慣の情報を利用して、条件付きロジスティック回帰分析で解析した。その結果、アセトアルデヒド代謝能の低い rs671 Glu/Lys 群は、アセトアルデヒド代謝能の高い Glu/Glu 群と比較して、有意に膀胱がん罹患リスクが高いことが示された。

更に、2001 年～2005 年に愛知県がんセンター病院を受診した患者のデータを統合し、膀胱がん患者 125 名、年齢と性別をマッチングさせた対照患者 1250 名の飲酒、喫煙習慣の情報を利用して、条件付きロジスティック回帰分析で解析した。喫煙・飲酒を調整したところ、rs671 Glu/Lys の膀胱がん罹患に関するオッズ比は 2.15 (95%信頼区間：1.39-3.33)、Lys アレル保有者のオッズ比は、2.05 (95%信頼区間：1.33-3.17) であった。非飲酒者では上記の有意な関連は消失しており、*ALDH2* 遺伝子多型と飲酒が関わり合って膀胱がんのリスクを上昇させており、アセトアルデヒドは膀胱がん発症の一因となっている可能性が考えられた。また、*ADH1B* 遺伝子多型においても、rs1229984 Arg アレル保有者の膀胱がん罹患に関するオッズ比は 1.71 (95%信頼区間：1.17-2.48) と有意であった (図 3)。

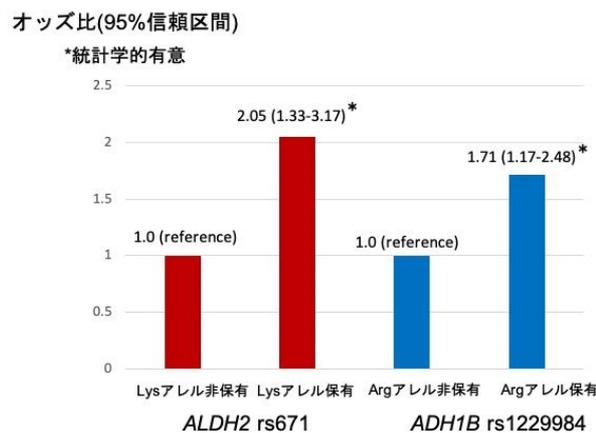


図3 膀胱がんにおける *ADLH2*、*ADH1B* 遺伝子多型の影響

続いて、特に機能の強い *ALDH2* rs671 の影響について媒介分析を行った。rs671 Lys アレルの膀胱がんに対する直接効果オッズ比は 2.17 (95%信頼区間：1.41-3.35) と有意であり、アセトアルデヒドの発がん効果と考えられた。反対に、Lys アレルの保護的効果が有意であることも判

明した(オッズ比 0.75, 95%信頼区
間 : 0.62-0.91)。これは、Lys ア
レルは、飲酒量を抑制すること
により膀胱発がんに対して保護的な
効果をもたらすと推察された (図
4)。

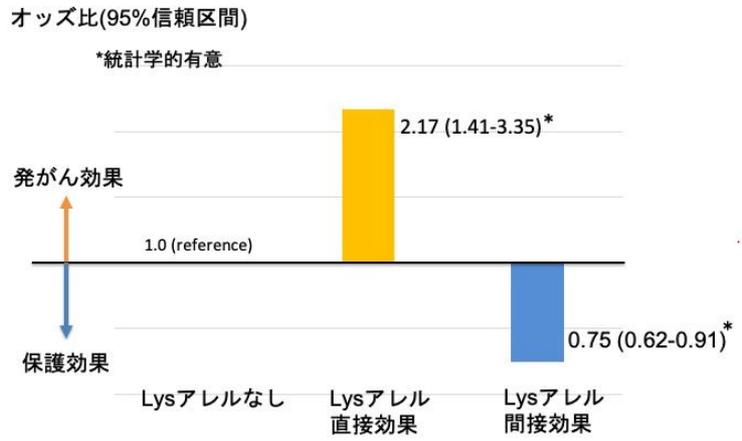


図4 膀胱がんにおける rs671 Lysアレルの直接・間接効果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------