

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年3月31日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2012

課題番号：21390190

研究課題名（和文） 炎症関連遺伝子と肺がんに関するゲノム疫学研究

研究課題名（英文） Genome epidemiologic study on lung cancer and inflammation-related genes.

研究代表者

清原 千香子 (KIYOHARA CHIKAKO)

九州大学・医学研究院・講師

研究者番号：00169963

研究成果の概要（和文）：*IL1B* -511T>C、*IL1B* -31C>T、*IL1B* 3954C>T、*IL6* rs1800796、*IL10* rs1800871、*IL13* rs1800925、*TNFA* rs1799724、*TNFR2* rs1061622、*MPO* rs2333227、*CRP* rs2794520、*COX2* rs5275、*PPARG* rs13073869 および *PPARG* rs4135249 の遺伝子多型を解析した。いずれの遺伝子多型も対照において、Hardy-Weinberg 平衡からのずれは認められなかった。*CRP* rs2794520 に関しては、TT 型に対して CT 型および TT 型の調整オッズ比（95% 信頼区間）はそれぞれ 1.59 (1.14 - 2.22) および 1.92 (1.10 - 3.38) であった。その他の遺伝子多型と肺がんの間には有意な関連性は認められなかった。*IL1B* -511T>C、*CRP* rs2794520 および *PPARG* rs13073869 は喫煙との有意な交互作用が観察されたが、他の遺伝子多型と喫煙との交互作用は有意ではなかった。更なる炎症関連遺伝子多型と肺がんならびに炎症関連遺伝子多型と喫煙の交互作用についての検討が必要である。

研究成果の概要（英文）：Chronic inflammation has been implicated in the development of lung cancer. The aims of this study were to evaluate the association between inflammation-related polymorphisms and lung cancer and the modifying effects of the polymorphisms on the association of cigarette smoking with lung cancer risk. We genotyped *IL1B* -511T>C, *IL1B* -31C>T, *IL1B* 3954C>T, *IL6* rs1800796, *IL10* rs1800871, *IL13* rs1800925, *TNFA* rs1799724, *TNFR2* rs1061622, *MPO* rs2333227, *CRP* rs2794520, *COX2* rs5275, *PPARG* rs13073869 and *PPARG* rs4135249 polymorphisms in Japanese. Unconditional logistic regression was used to estimate odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI). The *CRP* rs2794520 polymorphism was significantly associated with lung cancer risk (OR for CT genotype vs. TT genotype = 1.59, 95% CI = 1.14 - 2.22; OR for CC genotype vs. TT genotype = 1.92, 95% CI = 1.10-3.38) while other polymorphisms were not. The interactions between either the *IL1B* -511 T>C, *CRP* rs2794520 or *PPARG* rs13073869 polymorphisms and smoking were significant. There were no significant interactions between smoking and either of the remaining polymorphisms. Additional studies are required to clarify the effects of the inflammation-related polymorphisms and the smoking-polymorphism interactions on lung cancer.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	6,500,000	1,950,000	8,450,000
2010年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2011年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2012年度	2,200,000	660,000	2,860,000
総計	14,000,000	4,200,000	18,200,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学（7101）

キーワード：肺がん、ゲノム疫学、遺伝子多型、国際共同研究、交互作用、喫煙、炎症

1. 研究開始当初の背景

わが国の肺がん死亡率は、男性では1993年に胃がん死亡率を抜いて以来、悪性新生物死亡率の第1位を占めている。女性でも、肺がんの死亡率は胃がん、大腸がんについて第3位となっている。肺がんの原因は喫煙が最も重要である。しかし、喫煙者の10人に1人が肺がん罹患すると推定されている (Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 66: 1191-1308, 1981.)。これは、個体によって喫煙による肺がんの遺伝的感受性 (遺伝的要因) が異なることを示している。喫煙による肺がんリスクには、DNA付加体の原因となる中間活性体の生成量を決定する薬物代謝酵素とDNA付加体の除去修復に関与する酵素の遺伝子多型が関与していると考えられる。研究代表者は、国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer, IARC) のRayjean Hung、Paul Brennan、Paolo Boffetta博士が中心になって、2004年よりInternational Lung Cancer Consortium (ILCCO) 国際共同研究のメンバーである。このILCCO国際共同研究には世界中の42の肺がんの疫学研究グループの参加し、共通のプロトコールで遺伝子解析を行っている。このILCCO国際共同研究においては5つのワーキンググループ[1) 若年肺がん、2) 非喫煙者の肺がん、3) DNA修復酵素と肺がん、4) まれな組織型 (気管支肺胞上皮がん)、5) 遺伝-環境要因交互作用]があるが、研究代表者はこのうち3)と5)のワーキンググループに属している。最終的には、3)や5)のグループで症例数は各々12,000人、対照はそれに対応する人数の収集を予定している。このILCCO国際共同研究は肺がんのゲノム疫学研究の中で世界最大規模のである。ILCCO国際共同研究における薬物代謝酵素遺伝子多型やDNA修復酵素遺伝子多型についての研究成果は論文化している (Hung RJ, Kiyohara C, et al. International Lung Cancer Consortium: Pooled analysis of sequence variants in DNA repair and cell cycle control pathways. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 17:3081-3089, 2008.)。これまで、炎症反応関連遺伝子と肺がんリスクについての検討は国外では2、3の報告はあるが、肺がんにおける喫煙と炎症反応関連遺伝子の交互作用は国内外ではまだ検討されていない。喫煙は発がん物質としてDNA傷害を引き起こすだけでなく、炎症を経由した発がんにも関与している。

2. 研究の目的

肺がんは、喫煙と薬物代謝酵素とDNA修復酵素の遺伝子型の組み合わせによって、発症リスクが異なることが示唆されている (Kiyohara C, et al. Lung cancer susceptibility: are we on our way to identifying a high-risk group? *Future Oncol*, 3: 617-627, 2007.)。がんをはじめとする生活習慣病はmultifactorial diseaseであるので、数多くの遺伝的要因と数多くの環境要因が複雑に絡み合って発症する。肺がんでは喫煙は確立された環境要因であるが、遺伝的要因については個々の遺伝子の遺伝子多型の関与は調べられているものの、いくつかの生物学的にもっともらしいプロセスをまとめた発症に至る包括的な遺伝子の組み合わせによるリスクとの関連性は殆ど検討されていない。たばこ煙に含まれる有害物質によって引き起こされた細胞組織障害に対する生体の反応として、マクロファージなどより炎症促進性サイトカイン [interleukin (IL) 1A、IL6、IL8、tumor necrosis factor α (TNF α)] が産生され、生体内で炎症が引き起こされる。Nuclear factor-kappa B (NF-kB) はTNF α などのサイトカイン刺激により活性化される転写因子で、炎症病態の発症と維持に大きな役割を果たしている。最近、IL1AもNFkBを活性化することによってIL-8やIL-6などの発現を誘導していることが報告されている (Werman A, et al. The precursor form of IL-1 α is an intracrine proinflammatory activator of transcription. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 101: 2434-2439, 2004.)。炎症刺激に応答してマクロファージや好中球は活性酸素を産生し、さらにnitric oxide synthase (iNOS) やcyclooxygenase-2 (COX2) の合成を高める。iNOSとCOX2は活性化されたNF-kBによりマクロファージの中で誘導される。iNOSは一酸化窒素 (NO) を産生し、COX-2はprostaglandin Eを産生し、炎症反応を増悪させる。これらの炎症反応は生体防御における生理的な応答であるが、炎症が遷延して慢性炎症の状態が長期間持続すると、活性酸素 (reactive oxygen species, ROS)、NOなどのフリーラジカルやprostaglandin E (PGE) が発がんを促進する。そこで、炎症関連遺伝子の多型の肺がん発症への役割と喫煙とこれらの遺伝子との交互作用を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

【症例群】原発性肺がん入院患者で、福岡市と近郊4地域 (筑紫、粕屋、宗像および糸島) に居住する30-89歳の男女を対象とする。

このうち本研究の趣旨を十分に説明し、書面にて同意を得た者（研究対象者）について口腔粘膜細胞の採取を行う（担当：高山・中西）。同時に、これらの者に対して喫煙を中心としたライフスタイルを質問票により調査する（担当：清原）。肺がん患者の収集は九州大学医学部附属病院呼吸器内科および関連病院（国立病院機構福岡病院、国家公務員共済組合連合会浜の町病院、国立病院機構福岡東医療センターなど）において行う。九州大学医学部附属病院呼吸器内科の症例数は年間およそ150であるが、研究協力率80%（これまでの経験値）を考慮すると120名になると見込んでいる。関連病院における最終的な研究協力者は180名（症例数200名）と予測し、合計300名を見込んでいる。

【対照群】症例発生施設の通院あるいは入院患者を対象とする。

研究代表者が以前参加したGenetic Susceptibility to Environmental Carcinogens (GSEC) 国際共同研究（期間：1996-2003年、研究代表者：Emanuela Taioli博士、University of Pittsburgh Cancer Institute, USA）において、多くの薬物代謝酵素の遺伝子多型において、病院対照と住民対照で多型頻度に有意差がなかったことを確認している（Garte S, Kiyohara C. et al., *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 10: 1239-1248, 2001）。また、住民対照にした場合の研究協力率は約50%（これまでの経験値）であり、対照の選択にバイアスが生じている可能性がある。

症例1名に対して、癌、癌の既往歴、良性の気管支・肺疾患および虚血性心疾患を有する患者は除き、1名の病院対照を通院患者あるいは入院患者（内科、整形外科、耳鼻咽喉科、眼科および産婦人科など）から性別、生年（同一5歳階級）と施設をマッチングして選定する（合計300名）（担当：堀内）。

【遺伝子多型解析】

侵襲性の低い口腔粘膜細胞よりDNAを抽出し、主にリアルタイムPCR法（TaqManアッセイ）にて遺伝子多型の解析を行う（担当：清原）。遺伝子多型解析のquality of controlとして、各群の5%のランダムサンプルについて再解析を行う。遺伝子（多型）は、系統的に評価し、1）マイナーアレルの頻度が少なくとも5%であるもの、2）多型の場所がコーディング領域、非翻訳領域あるいはプロモーター領域にあるもの、3）これまで炎症性疾患や肺がんあるいはその他の部位のがんとの関連性が報告されているもの、4）発がんへの関与が生物学的にもっともらしい

もの、の4つの基準を満たすものを解析の対象とする。選択された遺伝子多型である *IL1B* -511T>C (rs16944)、*IL1B* -31C>T (rs1143627)、*IL1B* 3954C>T (rs1143634)、*IL6* rs1800796、*IL10* rs1800871、*IL13* rs1800925、*TNFA* rs1799724、*TNFR2* rs1061622、*MPO* rs2333227、*CRP* rs2794520、*COX2* rs5275、*PPARG* rs13073869 および *PPARG* rs4135249 遺伝子多型を測定した。

【統計解析】

平均値、比率、中央値の症例群と対照群の比較はそれぞれt検定、カイ二乗検定、順位和検定で行った。対照群の検体のgenotypeデータがHardy-Weinberg平衡に達している否かはPearsonのカイ二乗検定で行った。この場合、 $P \geq 0.05$ の場合は平衡に達していないと判定した。統計解析には unconditional logistic model を用い、odds ratio (OR) および95%信頼区間 (95% CI) を計算した。現在喫煙者は、肺がん患者の場合は診断日、対照の場合は調査票記入時より計算して1年以内に喫煙をやめた者を含んでいる（現在喫煙している、あるいは1年以内に禁煙した者）。生涯1本も喫煙していない者を非喫煙者とした。現在喫煙者でも非喫煙者でもない者を以前喫煙とした。全てのデータ解析は、統計解析パッケージ STATA ver. 12.1 (StataCorp., College Station, TX) を用いて行った。殆どの場合、危険率5%未満を統計学的に有意であると判定した。交互作用に関しては検出力が低いことが報告されている (Riegelman, R K. Interpretation. Studying a Study and Testing a Test: How to Read the Medical Evidence Fifth edition ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; pp. 50-57, 2004) ので、危険率10%未満を統計学的に有意であると判定した。

4. 研究成果

本研究は International Lung Cancer Consortium (ILCCO) 国際共同研究の一環として行われるものである。網羅的な遺伝子解析は時間と費用を浪費するので、遺伝子解析の優先順位をつけるために、まず文献的な検討を行ってから、喫煙による炎症経路の肺がん発症における pathway model を構築した (図1)。

検討したすべて遺伝子多型は、対照群において、Hardy-Weinberg 平衡からのずれは認められなかった。検討した遺伝子多型の中で、major アレル/major アレル型、major アレル/minor アレル型および minor アレル/minor アレル型間に有意な傾向性 ($P = 0.003$) が認められたのは *CRP* rs2794520 のみで、性、年齢、喫煙、飲酒および教育歴を調整した OR (以降は調整 OR) と95% CI はそれぞれ 1.0 (基準)、1.59 (1.14 - 2.22) および 1.92 (1.10 - 3.38) であった。major

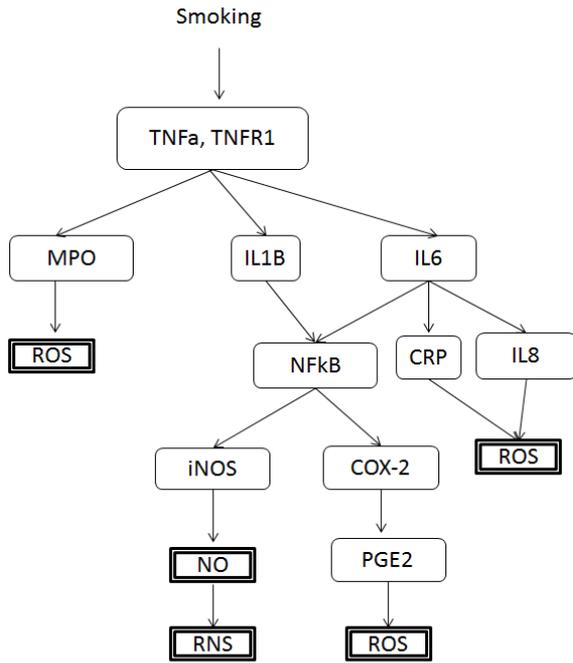


図1. 喫煙による炎症経路の肺がん発症

アレル/majorアレル型に対する少なくとも minor アレルを1つ有する調整 OR を表1に示す。CRP rs2794520 遺伝子多型に加え IL6 rs1800796 と PPARG rs13073869 遺伝子多型で有意な関連性が認められ、それらの調整 OR (95% CI) はそれぞれ 1.64 (1.19 - 2.26)、1.41(1.02 - 1.96)および 0.72(0.52 - 0.99) であった。

表1. 炎症関連遺伝子多型と肺がんリスク

遺伝子多型	調整オッズ比* (95%信頼区間)
IL1B -511T>C	0.80 (0.58 - 1.11)
IL1B -31C>T	0.88 (0.63 - 1.22)
IL1B 3954C>T	1.45 (0.93 - 2.26)
IL6 rs1800796	1.41 (1.02 - 1.96)
IL10 rs1800871	1.31 (0.95 - 1.80)
IL13 rs1800925	0.70 (0.30 - 1.65)
TNFA rs1799724	1.17 (0.84 - 1.64)
TNFR2 rs1061622	1.00 (0.72 - 1.40)
MPO rs2333227	0.86 (0.56 - 1.31)
CRP rs2794520	1.64 (1.19 - 2.26)
COX2 rs5275	1.33 (0.97 - 1.83)
PPARG rs13073869	0.72 (0.52 - 0.99)
PPARG rs4135249	0.90 (0.64 - 1.27)

*性、年齢、喫煙、飲酒および教育歴を調整

次に、喫煙は炎症性サイトカインの産生に

関与していることが示唆されているので、これらの遺伝子多型と喫煙との交互作用について検討した。統計学的パワー80%以上を確保するために、喫煙に関しては喫煙経験者と非喫煙者に分類した。遺伝子多型に関しては、本研究において肺がんリスク上昇に関連するアレルをリスクアレルと定義した。喫煙者でリスクアレルを有する者は、非喫煙者でリスクアレルを保有しない者に較べて、どの遺伝子多型においても肺がんリスクは最も高く、そして有意な上昇が認められた。しかしながら、この上昇は喫煙の影響によるところが大きい。現在喫煙、過去喫煙、喫煙経験の肺がんリスクはそれぞれ 4.42 (2.78 - 7.14)、2.73 (1.92 - 3.89)および 3.17 (2.28 - 4.40)であった。

表2に喫煙との遺伝子多型の組み合わせによる肺がんリスクを示す(喫煙との交互作用が有意であった遺伝子多型の結果のみを示している)。喫煙と IL1B -511 遺伝子多型 (P = 0.092)、MPO rs233227 遺伝子多型 (P = 0.058) あるいは PPARG rs13073869 遺伝子多型 (P = 0.083) の交互作用は有意であったが、残りの遺伝子多型と喫煙の交互作用は有意ではなかった。

表2. 炎症関連遺伝子多型と喫煙の組み合わせによる肺がんリスク

遺伝子型	喫煙状態	調整オッズ比* (95%信頼区間)
IL1B -511T>C		
TC + TT	非喫煙者	1.0 (基準)
CC	非喫煙者	1.51 (0.93 - 2.45)
TC + TT	喫煙経験者	3.58 (2.38 - 5.37)
CC	喫煙経験者	3.55 (2.25 - 5.63)
交互作用 P = 0.092		
MPO rs2333227		
AA + AG	非喫煙者	1.0 (基準)
GG	非喫煙者	0.84 (0.45 - 1.61)
AA + AG	喫煙経験者	2.02 (0.94 - 4.36)
GG	喫煙経験者	2.96 (1.57 - 5.60)
交互作用 P = 0.058		
PPARG rs13073869		
GA + AA	非喫煙者	1.0 (基準)
GG	非喫煙者	1.91 (1.18 - 3.07)
GA + AA	喫煙経験者	3.45 (2.65 - 7.15)
GG	喫煙経験者	4.71 (2.96 - 7.49)
交互作用 P = 0.083		

*性、年齢、喫煙、飲酒および教育歴を調整

どの遺伝子多型の組み合わせにおいても、有意な遺伝子多型-遺伝子多型の交互作用は認められなかった。

今回検討した遺伝子多型の中で唯一、*CRP* rs2794520 遺伝子多型のみで、TT 型に対して CC 型は 1.92 倍、CT 型は 1.59 倍肺がんリスクが有意に高まっていた。T アレルに比べて C アレルは血中 CRP 濃度が高いことが報告されている (Heikkilä K, et al. C-reactive protein-associated genetic variants and cancer risk: findings from FINRISK 1992, FINRISK 1997 and Health 2000 studies. *Eur J Cancer* 47: 404-412, 2011.)。CRP の産生量は炎症反応の強さに相関するので、血中 CRP 濃度は炎症反応の強さの指標と考えられる。血中 CRP 濃度は肺がんリスク増加と関連することが報告されている (Chaturvedi AK, et al. C-reactive protein and risk of lung cancer. *J Clin Oncol* 28: 2719-2726, 2010)。つまり、C アレルを保有する者は CRP の産生が多いため血中濃度が高くなり、その結果炎症反応が強くなるため肺がんになりやすいと考えられる。

major アレル/major アレル 型に対して少なくとも minor アレルを1つ有する場合のリスクについては、*IL6* rs1800796 と *PPARG* rs13073869 遺伝子多型で肺がんとの有意な関連性が認められた。*IL6* rs1800796 遺伝子多型については、これまでに肺がんとの関連性についてはまだ報告されていないが、血中 CRP 濃度と関連することが報告されている (Wong LY, et al. Plasma levels of fibrinogen and C-reactive protein are related to interleukin-6 gene -572C>G polymorphism in subjects with and without hypertension. *J Hum Hypertens* 21: 875-882, 2007.)。血中 CRP 濃度は肺がんリスクと関連しているため、この遺伝子多型が肺がんリスクと関連することは蓋然性が高いと考えられる。*PPARG* rs13073869 遺伝子多型は機能的か否かは現時点では不明であるが、中国人においても GG 型に対する GA+AA 型の肺がんリスクは 0.65 (95% CI = 0.51 - 0.85) であり (Chen D, et al. Genetic variants in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene are associated with risk of lung cancer in a Chinese population. *Carcinogenesis* 29:342-350, 2008.)、本研究結果から得られた肺がんリスク 0.72 (0.52- 0.99) と近い数値を示した。

IL1 は炎症反応に深く関与し、炎症性サイトカインと呼ばれるグループに含まれる。また、炎症カスケードの上流に位置しているため、炎症の進展に大きく関与していると考えられる。さらに、IL1 は動物実験やヒト細胞を用いた *in vitro* の実験では、発がんにおいて重要な役割を果たしていることが報告されている (Glaccum MB, et al. Phenotypic and functional characterization of mice that lack the type I receptor for IL-1. *J Immunol* 159: 3364-3371, 1997)。本研究においても *IL1B* 遺伝子に注目して、多数ある遺伝子多型の中から 3 つの遺伝子多型を選択し、検討したが、

いずれの遺伝子多型も肺がんとの有意な関連性は示されなかった。特に、こられるの遺伝子多型うち-511T>C と 3954T>C 遺伝子多型は IL1 産生に関連している機能的な遺伝子多型であり、-31C>T も機能的である可能性が示唆されている (Pociot F, et al. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest* 22: 396-402, 1992; Hall SK, et al. Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 beta gene with secretion of interleukin-1 beta protein. *Arthritis Rheum* 50:1976-1983, 2004; Wobbe CR, Struhl K. Yeast and human TATA-binding proteins have nearly identical DNA sequence requirements for transcription in vitro. *Mol Cell Biol* 10: 3859-3867, 1990.)。研究代表者らが行った 10 研究 (白人+アジア人) のプール研究においては、*IL1B* 3954C>T 遺伝子多型における TT 型は CC 型に較べて 1.19 倍 (95% CI = 1.00 - 1.41) 肺がんリスクが高まっていた (Truong T, Kiyohara C, et al. International Lung Cancer Consortium: Coordinated association study of 10 potential lung cancer susceptibility variants. *Carcinogenesis* 31: 625-633, 2010.)。本研究結果では、CC 型に対する TT 型の肺がんリスクは 3.31 (0.71 - 15.3) とプール研究から得られた値よりもかなり高値であり 95% CI が非常に広がっていた。これは TT 型の症例と対照の数が少なかったためと考えられる。*IL1B* 3954C>T 遺伝子多型の肺がん発生への関与はもっともらしいと考える。

本研究結果より、*CRP* rs2794520、*IL1B* rs1143634、*IL6* rs1800796 および *PPARG* rs13073869 遺伝子の多型は肺がん発症に関与している可能性が示唆された。とりわけ、*CRP* rs2794520 は重要な役割を果たしているのではないかと考えられる。*iNOs*、*IL8* や *NF-kB* などの炎症関連遺伝子の遺伝子多型と肺がんならびに炎症関連遺伝子多型と喫煙の交互作用、さらには遺伝子多型-遺伝子多型の交互作用についての更なる検討が必要である。

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 11 件)

1) Coté ML, Kiyohara C, et al. Increased risk of lung cancer in individuals with a family history of the disease: A pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Eur J Cancer* 48: 1957-1968, 2012.

doi: 10.1016/j.ejca.2012.01.038

2) Kiyohara C, Horiuchi T, Takayama K,

Nakanishi Y. Genetic polymorphisms involved in carcinogen metabolism and DNA repair and lung cancer risk in a Japanese population. *J Thorac Oncol* 7: 954-962, 2012.
doi: 10.1097/JTO.0b013e31824de30f

3) Kiyohara C, Horiuchi T, Takayama K, Nakanishi Y. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and interaction with smoking and alcohol consumption in lung cancer risk: a case-control study in a Japanese population. *BMC Cancer* 11:459, 2011.
doi: 10.1186/1471-2407-11-459.

4) Uehara Y, Kiyohara C. Alcohol consumption and lung cancer risk among Japanese: a meta-analysis. *Fukuoka Acta Med* 101(5):101-8, 2010. Erratum in: *Fukuoka Acta Med* 101(6):133, 2010.

5) Kiyohara C, Takayama K, Nakanishi Y. Lung cancer risk and genetic polymorphisms in DNA repair pathways: a meta-analysis. *J Nucleic Acids* 14;2010:701760, 2010.
doi: 10.4061/2010/701760

6) Kiyohara C, Ohno Y. Sex differences in lung cancer susceptibility: a review. *Gen Med* 7(5):381-401, 2010.
doi: 10.1016/j.genm.2010.10.002

7) Kiyohara C, Takayama K, Nakanishi Y. Lung cancer susceptibility and hOGG1 polymorphism: A meta-analysis. *Cancers*, 2: 1813-1829, 2010.

8) Langevin SM, Ioannidis JP, Vineis P, Taioli E; Genetic Susceptibility to Environmental Carcinogens group (Agundez JA, Kiyohara C, et al.). Assessment of cumulative evidence for the association between glutathione S-transferase polymorphisms and lung cancer: application of the Venice interim guidelines. *Pharmacogenet Genomics*, 20: 586-597, 2010.
doi: 10.1097/FPC.0b013e32833c3892

9) Kiyohara C, Horiuchi T, Miyake Y, Takayama K, Nakanishi Y. Cigarette smoking, TP53 Arg72Pro, TP53BP1 Asp353Glu, and the risk of lung cancer in a Japanese population. *Oncol Rep*, 23: 1361-1368, 2010.

10) Truong T, Kiyohara C, et al. International Lung Cancer Consortium: Coordinated association study of 10 potential lung cancer susceptibility variants. *Carcinogenesis*, 31:625-633, 2010.
doi: 10.1093/carcin/bgq001. Epub 2010 Jan 27

11) Kiyohara C, Horiuchi T, Takayama K, Nakanishi Y. IL1B rs1143634 polymorphism, cigarette smoking, alcohol use, and lung cancer risk in a Japanese population. *J Thorac Oncol*, 5: 299-304, 2010.
doi: 10.1097/JTO.0b013e3181c8cae3

[学会発表] (計 1 件)

1) Kiyohara C, Horiuchi T, Nakanishi Y. Influence of genetic polymorphisms of TP53 Arg72Pro and TP53BP1 Asp353Glu and smoking on lung cancer risk. 第70回日本癌学会学術総会, 2011年10月3-5日, 名古屋.

[図書] (計 1 件)

Kiyohara C, Washio M. Lung cancer and smoking habit. *Encyclopedia of Cancer*, 3rd Edition, Schwab M (ed.), Springer-Verlag. NY, pp. 2088-2094, 2012.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

清原 千香子 (KIYOHARA CHIKAKO)
九州大学・大学院医学研究院・講師
研究者番号: 00169963

(2) 研究分担者

中西 洋一 (NAKANISHI YOICHI)
九州大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号: 20172356

高山 浩一 (TAKAYAMA KOICHI)
九州大学・大学院医学研究院・准教授
研究者番号: 50274444

堀内 孝彦 (HORIUCHI TAKAHIKO)
九州大学・大学院医学研究院・准教授
研究者番号: 90219212

(3) 連携研究者

なし ()

研究者番号: