

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24501364

研究課題名(和文) 前立腺がん発生に関する栄養・分子遺伝疫学解析

研究課題名(英文) Nutrition and molecular genetic epidemiology analysis of prostate cancer

研究代表者

加藤 貴彦 (Kato, Takahiko)

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授

研究者番号：70169506

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝・環境要因に関する総合的な疫学解析を行い、日本人の前立腺がんのリスク要因を明らかにする。

結果 1) 現在のところ、定量化された栄養素のデータと前立腺がんリスクとのあいだに有意な関連は見いだされていない。2) エストロゲンリセプター 2 (ESR2) rs4986938 AGおよびAG + AA遺伝子型が前立腺がんの有意なリスク低下と関連していた (AG: OR = 0.68, 95%CI, 0.47- 0.97, P <0.05, Ag +AA : OR = 0.67, 95%CI, 0.47 - 0.94, P <0.05)。

研究成果の概要(英文)：We conducted a comprehensive epidemiological analysis of genetic and environmental factors to clarify the risk factors for prostate cancer (PCa) in Japanese nationals.

Result: 1) There are no significant increased risks of PCa on quantified nutrients at present. 2) Estrogen receptor 2 (ESR2) rs4986938 AG and AG + AA genotypes were associated with significantly decreased risk of PCa (AG: OR= 0.68, 95% CI, 0.47-0.97, P < 0.05 and AG + AA: OR= 0.67, 95% CI, 0.47-0.94, P< 0.05). When patients were grouped according to smoking status, the ESR2 rs1256049 AA genotype (OR= 0.48, 95% CI, 0.25-0.95, P< 0.05) and ESR2 rs4986938 AG + AA genotype (OR= 0.64, 95% CI, 0.41-1.00, P< 0.05) showed significantly decreased PCa risk in the ever-smoker group.

研究分野：疫学

キーワード：前立腺がん 分子疫学 栄養学 予防医学

1. 研究開始当初の背景

我が国において、前立腺がんは男性悪性腫瘍死亡率の4.9%を占め、死亡順位では現在6位である(2009年)。粗死亡率は人口10万に当たり1950年の0.2から2000年には12.2へ、粗罹患率も人口10万に当たり1975年に4.0であったものが1998年には25.5と著しく増加している。年齢調整死亡率、年齢調整罹患率の上昇は、粗死亡率、粗罹患率の上昇ほどではないが、1950年以降2000年まで直線的に増加している。近年、年齢調整死亡率は横ばいであるが、年間1万人の男性の死亡原因となっている。

これらのデータから、前立腺がんの死亡率、罹患率の上昇は人口の高齢化だけでは説明がつかない本質的なものだと考えられる。これまでに、前立腺がんのリスク要因として、動物性脂肪・赤身肉・乳製品の高摂取や野菜の低摂取、塩素系農薬、塩素系有機溶剤、PCBなどの化学物質が挙げられているが、いずれも結論を得るには至っていない。

2. 研究の目的

ライフスタイル情報に加え、詳細な食事調査票データを保持し、遺伝的背景が可能な限り画一化された前立腺がん1,050症例、健常対照者1,290例を用いた「症例-対照研究」を行う。本研究によって、栄養学的視点から前立腺がんの遺伝・環境リスク要因を解明し、増加しつつある前立腺がんの予防策の足がかりをつかみたい。

3. 研究の方法

東京都内の病院の協力により、前立腺がん患者1,050例、対照者(人間ドック受診者)1,290例のライフスタイル(詳細な食事調査を含む)を含めた対象者を集めた。本研究では、PSA値とがん検診の結果をもとにして健常者対照群を定義する。

(1)食物摂取頻度調査票を用い、Omega-3不飽和脂肪酸摂取量、植物エストロゲン摂取量摂取量の推定を行う。

(2)代謝酵素の遺伝子多型の解析:方法論の検討のために、前立腺がんに加え、データクリーニングが終了した膀胱がんの検体を用いた解析を行う。

(3)ホルモンリセプター等関連遺伝子の遺伝子多型を分析する。その他、栄養素との関連性が推定される候補遺伝子をバイオインフォマティクスによって選択する。

(4)ゲノムワイドSNP関連解析を行い、新規リスク遺伝子を探索する。

(4)遺伝子・栄養に関する総合的解析

得られたデータの総合的な解析を行い、個人レベルで利用できる前立腺がん発生・悪性度・進展・予後を規定する発生リスクモデルを作成する。

4. 研究成果

(1)食物摂取頻度調査票を用いたOmega-3不飽和脂肪酸摂取量、植物エストロゲン摂取量摂取量の推定

調査対象者の個人データベースを作成した。食物摂取頻度調査票をもとに、野菜、果物、魚の摂取量、n-3系脂肪酸、n-6系脂肪酸摂取量、イソフラボン摂取量、ビタミンB群の摂取量の推定を行った。

定量化されたデータと前立腺がんリスクについて解析中であるが、現在のところ有意な関連は見いだされていない。

(2)発がん性化学物質の薬物代謝酵素遺伝子多型分析法に関するパイロット研究 膀胱がん患者のDNAを用いて

喫煙中に含まれる芳香族アミンは代表的な発がん性化学物質であり、cytochrome P450 (CYP) 1A2、N-acetyltransferase (NAT) 2、sulfotransferase (SULT) 1A1 とUDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7によって代謝されることが知られている。本研究では、CYP1A2、NAT2、SULT1A1、UGT2B7

の遺伝子多型と喫煙状況による膀胱がん発がん感受性との関連について検討した。

組織学的に診断された膀胱がん患者 282 例、健常者 257 例を対象とした。CYP1A2 (rs20695140)、NAT2 (*4, *5, *6, *7)、SULT1A1 (rs9282861) を PCR-RFLP 法、UGT2B7 (rs7439366) を Real-Time PCR 法を用いて分析した。

その結果、NAT2 遅延型群において、有意なリスクの上昇 (OR: 3.41; 95% confidence interval (95%CI): 1.68–6.87) が認められ、特に heavy smoker 群 (>37.4 pack-years) において、最高オッズ比 8.57 (95% CI: 1.82-40.25; P < 0.05) が得られた。遺伝子型の組み合わせ解析では、最高オッズ比 (OR: 4.20; 95%CI: 1.34-13.14; P < 0.05) は UGT2B7*2/*2 + *1/*2 遺伝子型と NAT2 遅延型の組み合わせ群において得られた。

以上の結果から、NAT2 遅延型が日本人の膀胱がん発症のリスク要因であること、そして UGT2B7 の遺伝子多型が、NAT2 遅延型による膀胱がん感受性を高める可能性が示された (Environ Health Prev Med. 18: 136-142, 2013, 本論文は EHPM 年間最優秀論文に選出された)。

(3) ホルモン受容体遺伝子と前立腺がん発生リスクに関する解析

前立腺がんリスクに関する喫煙状況とエストロゲン受容体 1 (ESR1) と 2 (ESR2) 遺伝子多型との関連について検討を行った。

方法としては、患者群 352 例と年齢の一致した 352 例を対照群として解析を行った。その結果、ESR2 rs4986938 AG および AG + AA 遺伝子型が前立腺がんの有意なリスク低下と関連していた (AG 型: OR = 0.68, 95% CI, 0.47-0.97, P < 0.05, AG + AA 型: OR = 0.67, 95% CI, 0.47-0.94, P < 0.05)。しかし、ESR1 の rs2234693 と前立腺がん発生リスクとのあいだに有意な関連は認められなかった。また患者群を喫煙状態で層化したところ、喫煙者群において、ESR2 の rs1256049 の AA 遺伝子型 (OR = 0.48, 95% CI, 0.25~0.95, P < 0.05)

と ESR2 rs4986938 AG + AA 型 (OR = 0.64, 95% CI, 0.41- 1.00) において、有意なリスクの低下が認められた。以上の結果から、ESR2 は前立腺がんの発症予測するための重要な機能を有し、異なる SNP が異なるリスク値を有することが示唆された。さらに喫煙がエストロゲン活性に影響を与え、エストロゲン受容体とともに前立腺がん発症リスクに影響を与える可能も示唆された (Environ Health Prev Med. in press)。

(4) 日本人の前立腺がん発生に関わる規定遺伝子の探索

日本人 (患者数 1,524 例、対照者 1,961 例) および米国カリフォルニアやハワイ在住の日系人 (患者 1,033 例、対照 1,042 例) の検体を用い、合計で 7,141 例の前立腺がん患者群と 11,804 例の対照群の DNA サンプルについてゲノムワイド SNP 関連解析を行った。その結果、日本人の前立腺がんとは強く関連する新たな 3 つの SNP (11q12 (rs1938781), 10q26 (rs2252004), 3p11.2 (rs2055109)) を発見し、これらの SNP があると前立腺がんの発症リスクが SNP 1 つにつき 1.15 ~ 1.2 倍に高まることを見いだした (Nature Genetics, 44: 426-429, 2012)。

(5) 食習慣 (栄養素摂取) と遺伝子解析結果を用いた具体的な健康指導方法に関する検討

研究成果 (1) で解析を行った栄養素のデータと遺伝子との交互作用について多角的に解析中である。

(6) まとめ

ゲノムワイド SNP 解析によって、前立腺がん発生リスクに関わる新規遺伝子多型を発見し、候補遺伝子解析によって、エストロゲン受容体遺伝子多型が前立腺がん発生リスクにかかわることを証明した。

一方、3 年間の研究のなかで、食物摂取頻度調査票の結果から算出された栄養素と前立腺がん発症リスクとの関連について解析を行っているが、現在のところ有意な要因は

見つかっていない。しかし、様々な栄養素を含めた環境因子の代謝に関わる遺伝子に関し引き続き研究を行っており、これら遺伝子と環境因子との交互作用を総合的に解析することで、前立腺がん予防に意味のある栄養素を明らかにしていきたい。

また我々の研究の最終的な目的は、「前立腺がん発生を予防するための食事・ライフスタイルメニューを作成」であるが、そのためには遺伝子リスク・ヘルスコミュニケーションの方法論の確立も重要である。現在、遺伝子型情報提供の方法についても、学会で発表を試みながら情報の収集を行っているところである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

Akamatsu S, Takata R, Haiman CA, Takahashi A, Inoue T, Kubo M, Furihata M, Kamatani N, Inazawa J, Chen GK, Le Marchand L, Kolonel LN, Kato T *et al.* Common variants at 11q12, 10q26 and 3p11.2 are associated with prostate cancer susceptibility in Japanese, *Nature Genetics*, 44: 426-429, 2012 (査読有).

Cui X, Lu X, Hiura M, Omori H, Miyazaki W, Kato T. Association of genotypes of carcinogen-metabolizing enzymes and smoking status with bladder cancer in a Japanese population. *Environ Health Prev Med.* 18: 136-142, 2013 (査読有).

加藤貴彦, 中下千尋, 藤原悠基. 産業保健と遺伝子情報. *産業医学ジャーナル*. 38: 76-82, 2015 (査読無).

Lu X, Yamano Y, Takahashi H, Koda M, Fujiwara Y, Hisada A, Miyazaki W, Kato T. Associations between estrogen receptor genetic polymorphisms, smoking status, and prostate cancer risk: a case-control study in Japanese men. *Environ Health Prev Med.* (in press) (査読有).

〔学会発表(シンポジウム)〕(計 2 件)

加藤貴彦, 遺伝子情報から有害化学物質使用者の健康を考える, 第 86 回日本産業衛生学会 シンポジウム 2 (招待講演), 2013 年 5 月 15 日, 愛媛県県民文化会館, 愛媛県松山市.

加藤貴彦, 産業保健への新たなバイオマーカーの探索: 遺伝的感受性バイオマーカーを利用した産業保健活動 シンポジウム, 第 87 回日本産業衛生学会 (招待講演), 2014 年 5 月 24 日, 岡山コンベンションセンター, 岡山県岡山市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加藤 貴彦 (KATO T. TAKAHIKO)

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授
研究者番号: 70169506

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

山野 優子 (YAMANO YUKO)

昭和大学・医学部・准教授
研究者番号: 30167580

鷹橋 浩幸 (TAKAHASHI HIROYUKI)

慈恵会医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 00246414