

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590830

研究課題名(和文)肥満関連遺伝子および糖尿病関連遺伝子と大腸腺腫との関連を検討する分子疫学研究

研究課題名(英文)Epidemiological Study on the Association of Obesity-Related and Diabetes-Related Genes with Colorectal Adenoma

研究代表者

山地 太樹(Yamaji, Taiki)

独立行政法人国立がん研究センター・がん予防・検診研究センター・室長

研究者番号：10466203

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の枠内で、ゲノムワイド関連解析(GWAS)で同定された肥満関連遺伝子FTOと糖尿病関連遺伝子TCF7L2およびKCNQ1の3遺伝子と大腸腺腫との関連を検討する分子疫学的研究を行った。3遺伝子から選択された9つのTag SNPと大腸腺腫との間に、統計学的有意な関連は見られなかった。本研究の結果は慎重に解釈する必要があり、他の集団において追試を行うなど更なる研究が必要であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Supported by Grant-in-Aid for Scientific Research C, this researcher conducted an epidemiological study on the association of obesity-related and diabetes-related genes with colorectal adenoma. No association was observed for 9 single nucleotide polymorphisms selected from one obesity-related gene (FTO) and two diabetes-related genes (TCF7L2 and KCNQ1) in relation to colorectal adenoma. These results should be interpreted in light of several limitations of the study, and further studies are needed to confirm the findings of this study.

研究分野：がん疫学

キーワード：大腸腺腫 肥満関連遺伝子 糖尿病関連遺伝子 分子疫学研究

1. 研究開始当初の背景

大腸がんは、研究開始当時の全国推計値(2006年)で年間罹患数が約10万人と胃がんに次いで2番目に多く、その予防は日本のがん対策において極めて重要な課題の一つと考えられていた。大腸がんの多くは大腸腺腫を経て発生すると考えられており(腺腫-癌連関仮説: adenoma-carcinoma sequence)、大腸腺腫の発生メカニズムを明らかにすることで大腸がんの予防に繋がる知見を得ることができると期待されていた。

本研究の代表者は研究開始当時までに、国立がん研究センターがん予防・検診研究センターで大腸内視鏡検査を受けた検診受診者を対象に「大腸腺腫の発生要因を探索する症例対照研究」を行い、内臓肥満と大腸腺腫との関連を明らかにするとともに(引用文献)、2型糖尿病の病態を形成するインスリン抵抗性が大腸腺腫の発生に重要な役割を果たしていることを示唆する知見を得てきた(引用文献)。

本研究では、前述の研究成果に加えて、研究開始当時、大腸がんのリスク要因として肥満および糖尿病の既往がほぼ確立していたこと(引用文献)、ゲノムワイド関連解析(GWAS)で同定された肥満関連遺伝子や糖尿病関連遺伝子の中でも、肥満関連遺伝子 *FTO* と糖尿病関連遺伝子 *TCF7L2* および *KCNQ1* の3遺伝子ほど複数の研究で支持され、表現型との関連がほぼ確立している遺伝子はなかったこと(引用文献)等の学術的背景をもとに、ゲノムワイド関連解析(GWAS)で同定された肥満関連遺伝子 *FTO* と糖尿病関連遺伝子 *TCF7L2* および *KCNQ1* の3遺伝子と大腸腺腫との関連を検討することを計画した。

研究開始当時、肥満関連遺伝子 *FTO* と糖尿病関連遺伝子 *TCF7L2* および *KCNQ1* の3遺伝子のうち大腸腺腫との関連が検討されていたのは、糖尿病関連遺伝子 *TCF7L2* で1研究しかなく(引用文献)、肥満関連遺伝子 *FTO* および糖尿病関連遺伝子 *KCNQ1* に関しては初の報告となる可能性があった。

2. 研究の目的

ゲノムワイド関連解析(GWAS)で同定された肥満関連遺伝子 *FTO* と糖尿病関連遺伝子 *TCF7L2* および *KCNQ1* の3遺伝子と大腸腺腫との関連を明らかにし、大腸発がんの初期段階における、肥満および糖尿病の重要性を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

公的データベースであるGWASカタログ<<http://www.genome.gov/gwastudies/>>の情報をもとに、肥満関連遺伝子 *FTO* と糖尿病関連遺伝子 *TCF7L2* および *KCNQ1* の3遺伝子からゲノムワイド関連解析(GWAS)で同定されたTag SNPを抽出する。抽出されたTag SNP

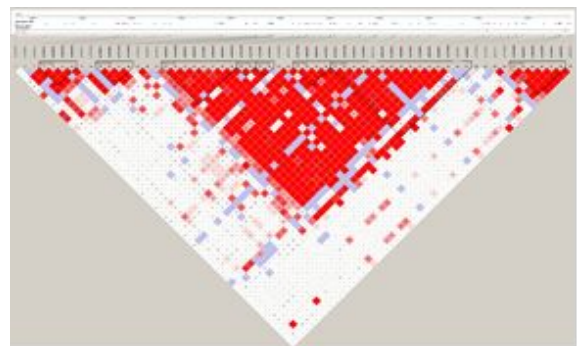
間の相関をハプロタイプ解析によって明らかにし、抽出されたTag SNPから代表的なTag SNPを選択することで、研究の効率化を図るとともに、統計学的検定の多重性を可能な限り減じる。肥満関連遺伝子 *FTO* と糖尿病関連遺伝子 *TCF7L2* および *KCNQ1* の3遺伝子と大腸腺腫との関連は、ロジスティック回帰分析モデルを用いて検討し、性・年齢等の背景因子だけでなく、喫煙・飲酒等の潜在的交絡因子を調整する。

4. 研究成果

【平成24年度の研究成果】

肥満関連遺伝子 *FTO* は、16番染色体のq12.2上に存在する大きさ約418 kbpの遺伝子である。公的データベースであるGWASカタログによれば、2013年4月末現在で肥満に関連する表現型との相関が報告されているTag SNPは *FTO* 遺伝子上に15あり、このうち複数の研究で確認されているのは6つのTag SNP(rs8050136, rs1558902, rs9939609, rs9930506, rs1121980, rs6499640)であった。また、GWASカタログに掲載されている15のTag SNPは、*FTO* 遺伝子の比較的上流部分である概ね52,300 kbpから52,400 kbpの範囲にまとまって存在していた。そこで、ハプロタイプ解析を行ったところ、15のTag SNPがブロック1(rs1421084)、ブロック2(rs6499640)、ブロック3(rs9940128, rs1421085, rs1558902)、ブロック4(rs1121980)、ブロック5(rs17817449, rs8050136)、ブロック6(rs9939609, rs7202116, rs9941349, rs9930506, rs9922619, rs12149832, rs11642841)に分類されることが分かった。同じブロックに存在し、連鎖不平衡の強いTag SNPから得られる遺伝的情報はほぼ同一であるので、大腸腺腫との関連解析は各ブロックを代表する6つのTag SNP(rs1421084, rs6499640, rs1558902, rs1121980, rs8050136, rs9939609)で行うのが妥当であると考えられた。

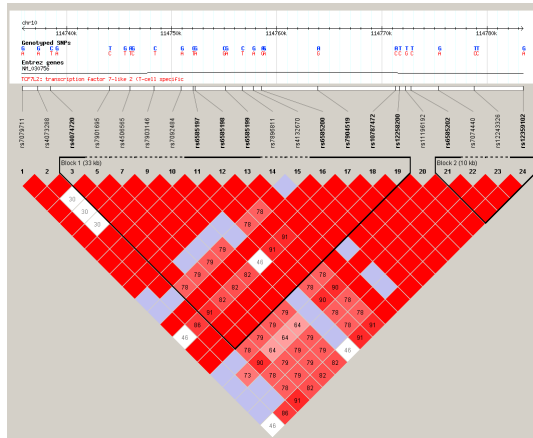
図1: *FTO* 遺伝子のハプロタイプブロック



【平成 25 年度の研究成果】

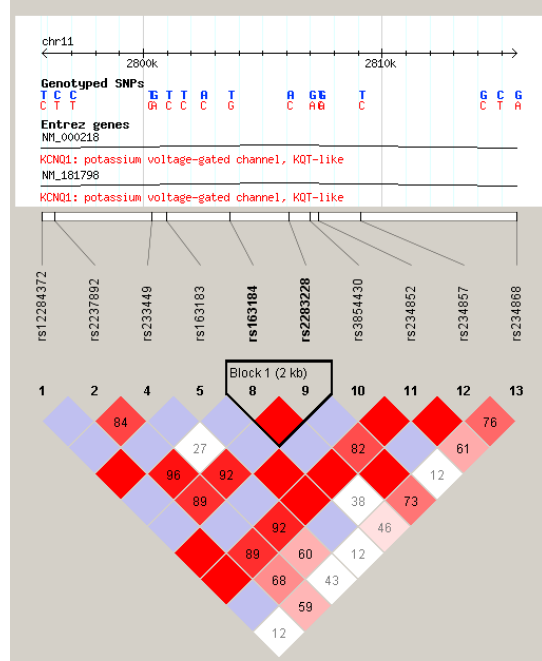
糖尿病関連遺伝子 *TCF7L2* は、10 番染色体の q25.2-q25.3 上に存在する大きさ約 220 kbp の遺伝子である。GWAS カタログによれば、2013 年末時点で糖尿病に関連する表現型との相関が報告されている Tag SNP は *TCF7L2* 遺伝子上に 4 つ (rs12243326, rs4506565, rs7901695, rs7903146) あり、このうち複数の研究で確認されているのは 2 つの Tag SNP (rs4506565, rs7903146) であった。また、GWAS カタログに掲載されている 4 つの Tag SNP は、*TCF7L2* 遺伝子の概ね 114,740 kbp から 114,780 kbp の範囲にまとまって存在していた。ハプロタイプ解析を行ったところ、4 つの Tag SNP がブロック 1 (rs4506565, rs7901695, rs7903146)、ブロック 2 (rs12243326) に分類されることが分かった。

図 2 : *TCF7L2* 遺伝子のハプロタイプブロック



糖尿病関連遺伝子 *KCNQ1* は、11 番染色体の p15.5 上に存在する大きさ約 400 kbp の遺伝子である。GWAS カタログによれば、2013 年末時点で糖尿病に関連する表現型との相関が報告されている Tag SNP は *KCNQ1* 遺伝子上に 4 (rs163182, rs2237892, rs2237895, rs2237897) あり、このうち複数の研究で確認されているのは 1 つの Tag SNP (rs2237892) であった。また、GWAS カタログに掲載されている 4 つの Tag SNP は、*KCNQ1* 遺伝子の概ね 2,796 kbp から 2,816 kbp の範囲にまとまって存在していた。ハプロタイプ解析を行ったところ、4 つの Tag SNP が同じブロックに存在することが分かった。同じブロックに存在し、連鎖不平衡の強い Tag SNP から得られる遺伝的情報はほぼ同一であるので、大腸腺腫との関連解析を行うにあたり、*TCF7L2* 遺伝子から 2 つの Tag SNP (rs7903146, rs12243326)、*KCNQ1* 遺伝子から 1 つの Tag SNP (rs2237892) を選択することとした。

図 3 : *KCNQ1* 遺伝子のハプロタイプブロック



【平成 26 年度の研究成果】

平成 26 年度までの研究期間に肥満関連遺伝子 *FTO* と糖尿病関連遺伝子 *TCF7L2* および *KCNQ1* から選択した 9 つの Tag SNP と大腸腺腫との関連を検討するため、遺伝子多型解析を行った。具体的には、肥満関連遺伝子 *FTO* から 6 つの Tag SNP (rs1421084, rs6499640, rs1558902, rs1121980, rs8050136, rs9939609) を、*TCF7L2* 遺伝子から 2 つの Tag SNP (rs7903146, rs12243326) を、*KCNQ1* 遺伝子から 1 つの Tag SNP (rs2237892) を選択し、遺伝子多型解析を行った。遺伝子多型解析はおおむね順調に実施することができ、いずれの Tag SNP でも Hardy-Weinberg 平衡を満たしていた (P for HWE > 0.05)。統計解析では、9 つの Tag SNP と大腸腺腫との関連を検討するため、ロジスティック回帰モデルを用いて性・年齢・喫煙・飲酒などの潜在的交絡要因の影響を調整した大腸腺腫のオッズ比を求めた。これまでの研究期間に肥満関連遺伝子および糖尿病関連遺伝子から選択した 9 つの Tag SNP と大腸腺腫との間に、統計学的有意な関連は見られなかった。統計学的有意ではなかったものの、糖尿病関連遺伝子 *TCF7L2* の rs12243326 において、糖尿病のリスクアレル C と大腸腺腫との間に正の関連が示唆された (オッズ比 : 1.83, 95%信頼区間 : 0.96-3.50, P 値 : 0.07)。更に、糖尿病関連遺伝子 *TCF7L2* の rs12243326 と糖尿病との関連を検討したところ、既知のリスクアレル C と糖尿病との間に統計学的有意な関連は見られなかった (オッズ比 : 0.96, 95%信頼区間 : 0.52-1.78, P 値 : 0.89)。従って、本研究の結果は慎重に解釈する必要があり、他の集団において追試を行うなど更なる研究が

必要であると考えられる。

<引用文献>

Visceral fat volume and the prevalence of colorectal adenoma. Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, et al. Am J Epidemiol. 2009;170(12):1502-11.

Gender difference in the association of insulin and the insulin-like growth factor axis with colorectal neoplasia. Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Int J Obes (Lond) 2012;36(3):440-7.

3. Interaction between adiponectin and leptin influences the risk of colorectal adenoma. Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Cancer Res. 2010;70(13):5430-7.

Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington, DC: World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research. 2007.

Genomics, type 2 diabetes, and obesity. McCarthy MI. N Engl J Med. 2010;363(24):2339-50.

Association of the TCF7L2 polymorphism with colorectal cancer and adenoma risk. Hazra A, et al. Cancer Causes Control. 2008;19(9):975-80.

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2件)

Sanjeev Budhathoki, Motoki Iwasaki, Taiki Yamaji, Shizuka Sasazuki, Ribeka Takachi, Hiromi Sakamoto, Teruhiko Yoshida, Shoichiro Tsugane. Dietary heterocyclic amine intake, NAT2 genetic polymorphism and colorectal adenoma risk: the Colorectal Adenoma Study in Tokyo. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention(査読有)2015;24(3):613-20. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1051.

Sanjeev Budhathoki, Motoki Iwasaki, Taiki Yamaji, Shizuka Sasazuki, Shoichiro Tsugane. Coffee intake and the risk of colorectal adenoma: the Colorectal Adenoma Study in Tokyo.

International Journal of Cancer (査読有) 2015;137(2):463-70. DOI: 10.1002/ijc.29390.

[学会発表](計2件)

Sanjeev Budhathoki, Motoki Iwasaki, Taiki Yamaji, Shizuka Sasazuki, Shoichiro Tsugane. Coffee intake and the prevalence of colorectal adenoma: the Colorectal Adenoma Study in Tokyo. 日本癌学会学術総会(2015年10月08日~2015年10月10日)名古屋国際会議場、名古屋

Sanjeev Budhathoki, Motoki Iwasaki, Taiki Yamaji, Shizuka Sasazuki, Ribeka Takachi, Hiromi Sakamoto, Teruhiko Yoshida, Shoichiro Tsugane. Dietary heterocyclic amine intake, NAT2 genetic polymorphism and colorectal adenoma risk: the Colorectal Adenoma Study in Tokyo. JSPS A3 Foresight Program 2014 Seminar (2014年06月20日~2014年06月23日) Seoul, Korea

[その他]

ホームページ等

<http://epi.ncc.go.jp/mstudy/132/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

山地 太樹(YAMAJI TAIKI)

独立行政法人国立がん研究センター・

がん予防・検診研究センター・室長

研究者番号: 10466203