

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：83901

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26253041

研究課題名(和文) 日本人の飲酒行動の背景メカニズムを解明する大規模全ゲノム関連解析研究

研究課題名(英文) Genome wide association study to explore drinking behavior in Japanese

研究代表者

松尾 恵太郎 (Matsuo, Keitaro)

愛知県がんセンター(研究所)・遺伝子医療研究部・部長

研究者番号：80393122

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,400,000円

研究成果の概要(和文)：飲酒行動に伴う全ゲノム関連解析研究を実施した。愛知県がんセンターデータを用いたスクリーニングにおいて既報のALDH2 rs671遺伝子多型以外の遺伝子座が見いだせなかった。そのため、他の疫学研究における全ゲノムスキャン情報を用いた解析を追加するが、それでも明確な遺伝子座は見いだすことは出来なかった。そのため、全ゲノム関連解析から、ALDH2遺伝子多型の臨床・疫学的な意義の強さを検討する研究に研究の主座をシフトさせる。検討を通じて、新たに膀胱がんリスク、喫煙行動リスク要因としてのALDH2多型の意義を見いだす。遺伝子環境要因相互作用が知られる頭頸部食道がんに関しては、予測モデルを開発した。

研究成果の概要(英文)：We tried to identify new genetic loci for alcohol drinking behaviour among Japanese population. We first tried to examine a cross-sectional study at Aichi Cancer Center and identified previously reported ALDH2 rs671 as a single significant locus. We extended analysis using other epidemiological study with genome-scan data, but failed to identify new locus. Therefore, we changed research focus to identify new diseases which may modified or influence by ALDH2 rs671 polymorphism. We firstly discovered that bladder cancer, formerly regarded as non-alcohol related cancer as acetaldehyde related cancer when we consider ALDH2 genotype. This association was replicated in an independent study. Moreover, association between smoking initiation/quitting and ALDH2 genotype was discovered. For possible application in cancer prevention, we developed risk prediction model and estimated cumulative risk.

研究分野：医歯薬学

キーワード：ALDH2 GWAS 飲酒 polymorphism

## 1. 研究開始当初の背景

飲酒習慣は、がんを初めとする様々な疾病リスク上昇と関連する生活習慣である。疾病リスク全体に対する飲酒習慣の影響はがんでは男性 9%、女性 2.5%(Inoue et al. Ann Oncol 2012)である。その他過量飲酒に伴う様々な健康問題も報告され、世界保健機関(WHO)により公衆衛生学的な問題を惹き起こす生活習慣であると言及されるに至っている(WHO 2011)。その一方、本邦でも循環器疾患や糖尿病に対しては、リスクを低下させるとの報告がある(Nakamura Y et al. Atherosclerosis, 2007, Steinbrecher et al. Ann Epidemiol 2011)。更に、日本人における死亡率で見た場合、少～中等量の飲酒習慣ががん、循環器疾患、脳血管疾患の死亡率を下げていたことが報告されている(Inoue M et al. J Epidemiol Commun Health, 2012)。つまり、飲酒行動は喫煙とは異なり、単純に禁止するなどの対策が公衆衛生上のメリットにつながらないとも考えられる。

飲酒習慣は性、社会経済要因などによる影響も受けるが、アルコール代謝関連酵素の遺伝的差異が強く影響を与えることがこれまでの国内外の研究から知られている。これらの遺伝子多型は、飲酒量や飲酒行動を通じた形で、頭頸部がん、食道がんなどの飲酒関連がんや、脳血管、循環器疾患、糖尿病などのリスクに影響を与えることが報告されてきた。特に ALDH2 は日本人を含む東アジア人において不活性型の遺伝子型が多いため、本邦における飲酒に関する疫学研究の結果は欧米のものとは若干傾向を異にしてきた。

これまでの飲酒行動に関する遺伝的網羅的解析はその殆どが欧米におけるアルコール依存症の易罹患性を検討したものである。しかしながら、殆どの生活習慣病患者における飲酒量はアルコール依存症患者の飲酒量とは大きく異なるレベルであり、日本人一般集団における飲酒行動に関連する生活習慣病の予防を考える上で、日本人一般集団における飲酒習慣を主目的とする大規模全ゲノム関連解析が望まれる。

## 2. 研究の目的

本研究では、生活習慣と遺伝的要因が同時に検討出来る日本人を対象とする大規模な分子疫学研究集団を対象に全ゲノム関連解析研究を行うことにより、飲酒量を決定する新規の遺伝的背景を明らかにし、明らかになった遺伝的背景が様々な生活習慣病に対してどのような影響をもたらすかを探索することを目的とする。本研究により、飲酒行動に関する新たな生物学的なメカニズムが示唆されると共に、遺伝的要因を考慮した上での適正な飲酒行動の模索の可能か否かを明らかにする。

## 3. 研究の方法

飲酒習慣、飲酒量を定める遺伝的因子を明らかにする GWAS

本研究の対象者は愛知県がんセンターにて実施されて来た Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center (HERPACC) 第 2 期の対象者より選考した。Phase I 集団として用いたのは、Illumina 610K にて genome scan を実施された 934 名、Illumina Human Core Exome にて genome scan を実施された 2,136 名であった。

これらに対して、同一検体、近縁関係チェック、1000 genome phase 3 との主成分分析にて日本人やその混血でないことと判定されたものを Imputation の対象者とした。遺伝子多型に関しては、Call rate (98%), Hardy-Weinberg Equilibrium ( $p < 1 \times 10^{-6}$ ) を満たすものを用いた。これらの対象者、遺伝子多型を用い、minimac3 を用いて imputation を実施した。

実施された集団のデータを bcftools を用いて統合し、plink v1.9 を用いて解析した。

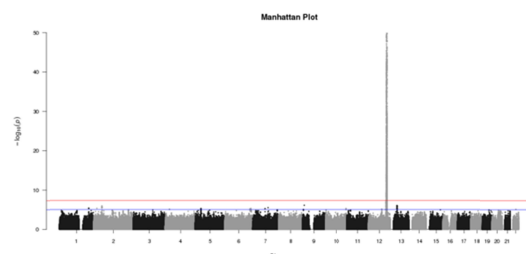
解析に用いた表現型は、1) 飲酒経験あり vs. 無し、2) 一日辺り平均飲酒量(ethanol g/day) とした。

で得られた結果に基づく探索的解析

- 膀胱がん と ALDH2 多型 と 飲酒習慣 に関する症例対照研究においては HERPACC に参加し膀胱がん と 診断された 74 名 と、同研究に参加し非がん と 診断され、性年齢を症例と適合させた 740 名を用いた。アルコール、ALDH2 多型 と 膀胱がん リスク と の関連を、性、年齢、喫煙を調整して検討を行った。
- 喫煙開始 と ALDH2 多型 と の間の関連は、HERPACC に参加した 4141 名の非喫煙者 と 2912 名の喫煙者の横断研究にて行った。関連は性、年齢、飲酒状況を調整した logistic 回帰分析を元に行った。

## 4. 研究成果

飲酒経験あり vs. なしに関する GWAS 解析の Manhattan plot を下記に示す。

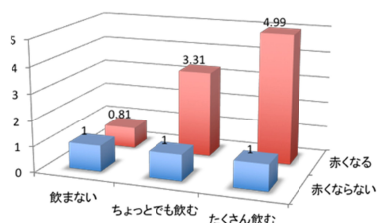


同図が示す通り、染色体 12 の ALDH2 rs671 が最低の p-value を示した。また近隣の rs671 多型と強く連鎖不平衡が存在する領域のみが選ばれていた。1 日辺り平均飲酒量を表現

型とした QTL 解析においても同様の結果であったため、これ以上の探索を行う事を断念し、ALDH2 rs671 の各種疾患に関する関連を検討する研究(目的)に研究題目を移した。

#### a)膀胱がん

アセトアルデヒドの代謝能は低い飲酒ができる ALDH2 Glu/Lys が Glu/Glu に比べて統計学的に有意に膀胱がんリスクが高い事が判明した。



非飲酒群では ALDH2 Lys アレル保持は膀胱がんリスクを上げないが、飲酒をする群では統計学的に有意に上昇している事が明らかとなった。この事は、ALDH2 と飲酒の間に遺伝子環境要因相互作用が存在することを意味し、膀胱がんがアセトアルデヒド発がんを来たすことを示す結果として重要である。

#### b)ALDH2 多型と喫煙に関する研究

横断研究により、ALDH2 Glu/Glu に対して、Glu/Lys, Lys/Lys では喫煙開始のオッズ比が 1.71 (95%CI: 1.49-1.95), 2.28 (1.81-2.87)と統計学的に有意な関連が明らかになった。この事は、飲酒とは独立して、ALDH2 多型が喫煙開始に寄与する事を示す。ALDH2 はアセトアルデヒド代謝のみならず内因性のアルデヒド代謝にも関与している可能性が示されており、脳内での神経伝達を介した寄与である可能性がある。今後別集団での検証が必要である。

#### 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 13 件)

1. Masaoka H, Gallus S, Ito H, Watanabe M, Yokomizo A, Eto M, Matsuo K. Aldehyde Dehydrogenase 2 Polymorphism Is a Predictor of Smoking Cessation. *Nicotine Tob Res.* (in press) 査読有り

2. Masaoka H, Ito H, Gallus S, Watanabe M, Yokomizo A, Eto M, Matsuo K. Combination of ALDH2 and ADH1B polymorphisms is associated with smoking initiation: A large-scale cross-sectional study in a Japanese population. *Drug Alcohol Depend.* 2017 Apr 1;173:85-91. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.12.015. 査読

有り

3. Fehring G, Brenner DR, Zhang ZF, Lee YA, Matsuo K, Ito H, (中略), Hung RJ. Alcohol and lung cancer risk among never smokers: A pooled analysis from the international lung cancer consortium and the SYNERGY study. *Int J Cancer.* 2017 May 1;140(9):1976-1984. doi: 10.1002/ijc.30618. 査読有り

4. Seow WJ, Matsuo K, Hsiung CA, (中略), Chanock SJ, Lan Q. Association between GWAS-identified lung adenocarcinoma susceptibility loci and EGFR mutations in never-smoking Asian women, and comparison with findings from Western populations. *Hum Mol Genet.* 2017 Jan 15;26(2):454-465. 査読有り

5. Koyanagi YN, Ito H, Oze I, Hosono S, Tanaka H, Abe T, Shimizu Y, Hasegawa Y, Matsuo K. Development of a prediction model and estimation of cumulative risk for upper aerodigestive tract cancer on the basis of the aldehyde dehydrogenase 2 genotype and alcohol consumption in a Japanese population. *Eur J Cancer Prev.* 2017 Jan;26(1):38-47. 査読有り

6. Sawabe M, Ito H, Oze I, Hosono S, Kawakita D, Tanaka H, Hasegawa Y, Murakami S, Matsuo K. Heterogeneous impact of alcohol consumption according to treatment method on survival in head and neck cancer: A prospective study. *Cancer Sci.* 2017 Jan;108(1):91-100. doi: 10.1111/cas.13115. 査読有り

7. Yabe M, Yabe H, Morimoto T, Fukumura A, Ohtsubo K, Koike T, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Hira A, Takata M. The phenotype and clinical course of Japanese Fanconi Anaemia infants is influenced by patient, but not maternal ALDH2 genotype. *Br J Haematol.* 2016 Nov;175(3):457-461. doi: 10.1111/bjh.14243. 査読有り

8. Masaoka H, Ito H, Soga N, Hosono S, Oze I, Watanabe M, Tanaka H, Yokomizo A, Hayashi N, Eto M, Matsuo K. Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) and alcohol dehydrogenase 1B (ADH1B) polymorphisms exacerbate bladder cancer risk associated with alcohol drinking: gene-environment interaction. *Carcinogenesis.* 2016 Jun;37(6):583-8. doi: 10.1093/carcin/bgw033. 査読有り

9. Dunning AM, (中略), Ito H, Matsuo K, Easton DF, Edwards SL. Breast cancer risk variants at 6q25 display different phenotype associations and regulate ESR1, RMND1 and CCDC170. Nat Genet. 2016 Apr;48(4):374-86. doi: 10.1038/ng.3521. 査読有り

10. Ito H, Matsuo K. Molecular epidemiology, and possible real-world applications in breast cancer. Breast Cancer. 2016 Jan;23(1):33-8. doi: 10.1007/s12282-015-0609-8. 査読有り

11. Delahaye-Sourdeix M, Anantharaman D, (中略), Matsuo K, Franceschi S, Byrnes G, Brennan P, McKay JD. A rare truncating BRCA2 variant and genetic susceptibility to upper aerodigestive tract cancer. J Natl Cancer Inst. 2015 Apr 2;107(5). pii: djv037. doi: 10.1093/jnci/djv037. 査読有り

12. Michailidou K, (中略), Matsuo K, Ito H, (中略), Easton DF. Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer. Nat Genet. 2015 Apr;47(4):373-80. doi: 10.1038/ng.3242. 査読有り

13. Delahaye-Sourdeix M, (中略), Matsuo K, Franceschi S, Byrnes G, Brennan P, McKay JD. The 12p13.33/RAD52 locus and genetic susceptibility to squamous cell cancers of upper aerodigestive tract. PLoS One. 2015 Mar 20;10(3):e0117639. doi: 10.1371/journal.pone.0117639. 査読有り

〔学会発表〕(計 8 件)

1. Koayanagi Y, Ito H, Oze I, Hosono S, Tanaka H, Matsuo K. Establishment of a personalized preventive strategy of upper aerodigestive tract cancer using risk prediction model. 第 25 回日本疫学会学術総会、2015/1/22, ウィンク愛知、名古屋

2. Matsuo K. A risk prediction model for upper aerodigestive tract cancer among Japanese with lifestyle and genetic information: Possible use in prevention. Japan-US Workshop for Innovative Cancer Biomarker Development (招待講演)、2015/3/24, Tokyo Conference Center Ariake.

3. 松尾恵太郎、遺伝情報を含めたがん予防研究、第 85 回日本衛生学会学術総会(招待講演)、2015/3/27、和歌山県民文化会館

4. 松尾恵太郎、リスク評価に基づくがん予防、がん予防学術大会 2015 さいたま(招待講演)、2015/6/7、ラフレさいたま、埼玉

5. 鶴飼知嵩、伊藤秀美、松尾恵太郎、アセトアルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) の遺伝子多型の女性乳癌に対する影響、第 26 回日本疫学会学術総会、2016/1/22、米子コンベンションセンター、米子

6. Ugai T, Milne RL, Ito H, Matsuo K. A genetic polymorphism of ALDH2 and breast cancer risk: an analysis of 6,624 cases and 5,750 controls from the Breast Cancer Association Consortium. American Association for Cancer Research, 2016/4/17, New Orleans.

7. Koyanagi Y, Ito H, Oze I, Hosono S, Tanaka H, Abe T, Shimizu Y, Hasegawa Y, Matsuo K. Development of a prediction model and estimation of cumulative risk for upper aerodigestive tract cancer based on aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) genotype and alcohol consumption in a Japanese population. European Association of Cancer Research Biennial Meeting, 2016/7/9-12, Manchester.

8. Masaoak H, Ito H, Soga N, Yokomizo A, Eto M, Matsuo K. ALDH2 and ADH1B polymorphisms exacerbate bladder cancer risk associated with alcohol drinking. European Association of Cancer Research Biennial Meeting, 2016/7/9-12, Manchester.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6．研究組織

### (1)研究代表者

松尾恵太郎 (MATSUO, Keitaro)  
愛知県がんセンター (研究所)・遺伝子医療研究部・部長  
研究者番号：80393122

### (2)研究分担者

大中佳三 (OHNAKA, Keizo)  
九州大学・医学 (系) 研究科 (研究員)・講師  
研究者番号：30325518

山本健 (YAMAMOTO, Ken)  
久留米大学・医学部・教授  
研究者番号：62074528

細野覚代 (HOSONO, Satoyo)  
愛知県がんセンター (研究所)・疫学・予防部・主任研究員  
研究者番号：80402600

### (3)連携研究者

伊藤秀美 (ITO, Hidemi)  
愛知県がんセンター (研究所)・遺伝子医療研究部・室長  
研究者番号：90393123