

厚生労働科学研究費補助金
第3次対がん総合戦略研究事業

新規バイオマーカー開発による
胃がんのハイリスクグループ同定のための研究

(H24-3 次がん-一般-002)
平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

津金 昌一郎 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター

研究分担者

笹月 静 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター
伊藤 秀美 愛知県がんセンター研究所

平成 25(2013)年3月

厚生労働科学研究費補助金
第3次対がん総合戦略研究事業

新規バイオマーカー開発による
胃がんのハイリスクグループ同定のための研究

(H24-3 次がん-一般-002)

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

津金 昌一郎 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター

研究分担者

笹月 静 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター

伊藤 秀美 愛知県がんセンター研究所

平成 25(2013)年3月

目次

I. 総括研究報告

新規バイオマーカー開発による胃がんのハイリスクグループ同定のための研究 津金昌一郎	-----1
--	--------

II. 分担研究報告

1. 新規バイオマーカー開発による胃がんのハイリスクグループ同定のための研究 -JPHC Study- 津金 昌一郎	-----13
2. 新規バイオマーカー開発による胃がんのハイリスクグループ同定のための研究 -JPHC Study- 笹月 静	-----17
3. 新規バイオマーカー開発による胃がんのハイリスクグループ同定のための研究 -HERPACC Study- 伊藤 秀美	-----21

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----29

IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----31

厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)
総括研究報告書

新規バイオマーカー開発による胃がんのハイリスクグループ同定のための研究

研究代表者 津金昌一郎 国立がん研究センター がん予防・検診研究センター 予防研究部
部長

研究要旨

国立がん研究センターを中心として行ってきた多目的コホート研究(JPHC Study)のベースライン時に血液を提供した対象をもとに胃がんのコホート内症例・対照研究を構築した。近年関連が示唆される糖尿病と胃がんとの関連について明らかにすることを目的に H.pylori 感染、食塩、喫煙習慣をはじめとした環境要因も考慮に入れ、糖尿病・肥満関連血漿マーカー(C-peptide, insulin, glucagon, GLP-1, leptin)と胃がん発生との関連について検討した。C-peptide, insulin と胃がんとの間に正の関連が見いだされ、高インスリン状態が胃がんの発生に関わっていることが示唆された。

コホート内症例・対照研究のデータセットのうち DNA 検体を保有する約 950 サンプルについて濃度調整を行い、胃がんハイリスクグループ同定の候補となる IGF-1 関連、ABO、PSCA 関連、MUC1, TEK3, ADH1B, ADH1C, ALDH2 などの遺伝子多型について測定に着手した。

国立がん研究センターを中心として行ってきた多目的コホート研究(JPHC Study)の中の胃がんのハイリスク地域のある町のデータ約 1340 例を基に胃がん発生の予測モデルの構築を開始した。追跡期間中に 31 例の胃がんを観察した。喫煙、胃がんの家族歴、萎縮性胃炎が有意なリスク上昇を示した一方で、既知のリスク要因である年齢、ピロリ菌感染はハザード比がそれぞれ 1.06, 2.16 であったものの、サンプルサイズ不足から統計学的には有意には至らなかった。安定したモデルの構築のためにはより多数のサンプル解析が必要である。

愛知県がんセンター病院で構築している大規模病院疫学研究(HERPACC)を基盤に、胃がんにおいて、頭頸部がん・食道がんと同様に、飲酒とアセトアルデヒド代謝酵素である ALDH2 の rs671 遺伝子多型の遺伝子環境要因交互作用が存在するか否かを検討した。研究デザインは 697 名の胃がん患者並びに、1372 名の非がん対照者を用いた症例対照研究である。アセトアルデヒド活性が高い ALDH2 Glu/Glu 群に比べ、Glu/Lys 群、Lys/Lys 群の調整オッズ比は、1.40 (95%信頼区間: 1.11-1.76)、1.73 (1.12-2.68)であった。飲酒状況と組み合わせた解析では、ALDH2 Lys+群での高飲酒群のオッズ比は、3.03 (1.59-5.79)であった一方、Glu/Glu 群では 1.28 (0.77-2.12)であった。遺伝子環境要因交互作用に関する P 値は 0.0054 であり、有意なものであった。本研究は、胃がんにおいてアセトアルデヒド由来の発癌の可能性を強く示唆するとともに、遺伝子型によって取るべき飲酒行動が異なる可能性を示した意味で重要である。今後、国内の他研究による追試が望まれる。

分担研究者

笹月 静・国立がん研究センター が
ん予防・検診研究センター 予防研究
部 室長

伊藤秀美・愛知県がんセンター研究所
疫学・予防部 室長

A. 研究目的

I. 血漿中の糖尿病関連マーカーと胃がんとの関連 -JPHC Study-

胃がんに関連する要因として *H.pylori* 菌感染の他には喫煙、食塩摂取などの生活習慣要因があるが、近年、糖尿病との関連についても着目されている。*H.pylori* 菌感染下ではガストリンレベルの上昇に伴い高血糖、高インスリン血症が誘起され、胃粘膜の変化および *H.pylori* 菌への修飾作用により胃がんリスクが高まる可能性が考えられる。実際に糖尿病と胃がんとの関連について検討した日本における 6 研究のうち、4 研究で糖尿病による胃がんのリスク上昇が示されている。そこで、近年着目されている糖尿病を軸として、胃がん予防に資する新たな血漿バイオマーカーを開発することを目的に、血漿中の Leptin, Glucagon, GLP-1, Insulin, C-peptide と胃がんとの関連について検討する。

II. DNA を保有するサンプルを用いた胃がんハイリスクグループ同定の候補遺伝子多型の分析-JPHC Study-

増殖促進因子の一つである IGF-1 関連、GWAS で胃がんとの関連が複数報告されている PSCA 関連、その他 ABO, MUC1, TEKT3, ADH1B, ADH1C, ALDH2 などの遺伝子多型について分析し、胃がんのハイリスクグループを同定することを目的とする。

III. 胃がんの発生予測モデルの構築-JPHC Study-

胃がんの発生に関連する要因として *H.pylori* 感染は重要であるが、*H.pylori* に感染していても胃がん罹患する人は一部である。このことから、*H.pylori* 以

外の要因も考慮して個人の胃がん発生リスクを求めることは *H.pylori* 除菌の動きが進む中、胃がんの個別化予防に向けた重要な視点である。そこで、多目的コホート研究 (JPHC Study) の中で胃がんのハイリスクグループで測定された *H.pylori* 抗体価およびペプシノーゲン値および喫煙、胃がんの家族歴などの要因も加味しながら胃がん発生の予測モデルを構築することを目的とした。

IV. 胃がんにおける飲酒とアセトアルデヒド代謝酵素である ALDH2 の rs671 遺伝子多型の遺伝子環境要因交互作用の検討- HERPACC Study-

胃がんは我が国における主要ながん種で有り、変容可能なリスク要因を同定することは重要である。既存の疫学研究において、胃がんに対する飲酒の影響は認められて来なかった。頭頸部がん・食道がんでは、飲酒とアセトアルデヒド代謝酵素である ALDH2 の rs671 遺伝子多型の遺伝子環境要因交互作用が知られている。このことはアセトアルデヒドによる発がんを強く示唆するものであるが、胃がんにおいて本視点に立った検討はなされて来なかった。本研究では、ALDH2 rs671 遺伝子多型と飲酒行動の間の遺伝子環境要因交互作用を検討するのが目的である。

B. 研究方法

I. 血漿中の糖尿病関連マーカーと胃がんとの関連 -JPHC Study-

多目的コホート研究 (JPHC Study) をベースに構築した胃がんのコホート内症例・対照研究デザインに基づき、これまでに検討・蓄積してきた *H.pylori* 感染をはじめとした環境要因・遺伝要因も考慮に入れ、糖尿病関連血漿マーカーと胃がん発生との関連について検討した。

対象者: 1990 年開始の JPHC Study の血液提供者約 6 万人のうち、追跡期間中に胃がん罹患した 511 例のうちバイオマーカー測定のための十分なサンプル量を有する 477 例および性・年齢・地域・採血

条件などをマッチさせた対照 477 例。

測定項目・測定方法: マルチプレックスサスペンションアレイシステムにより、複数の糖尿病・肥満関連マーカー (C-peptide, insulin, glucagon, GLP-1, leptin) を同時測定した。

解析方法: 条件付ロジスティックモデルに基づき、交絡要因を調整した上で、バイオマーカーレベルを四分位に分けた時の第 1 群を基準として第 2,3,4 群の胃癌発生のおッズ比を算出した。

(倫理面での配慮)

本研究の参加者に対しては、実施当時の指針に照らして目的等を十分に説明の上、文書による同意を取得した(一部地域)。現在、全対象者向けにホームページ上で研究の概要を公開し、参加取りやめの機会を保障している。また、国立がん研究センターの倫理審査委員会により承認済みである。

II. DNA を保有するサンプルを用いた胃癌ハイリスクグループ同定の候補遺伝子多型の分析

増殖促進因子の一つである IGF-1 関連、GWAS で胃癌との関連が複数報告されている PSCA 関連、その他 ABO, MUC1, TEKT3, ADH1B, ADH1C, ALDH2 など、胃癌ハイリスク同定の候補となりうる遺伝子多型について分析に着手した。

(倫理面での配慮)

本研究の参加者に対しては、実施当時の指針に照らして目的等を十分に説明の上、文書による同意を取得した(一部地域)。現在、全対象者向けにホームページ上で研究の概要を公開し、参加取りやめの機会を保障している。また、国立がん研究センターの倫理審査委員会により承認済みである。

III. 胃癌の発生予測モデルの構築-JPHC Study-

対象: JPHC Study の中で、胃癌のハイリスクグループの一つである秋田県のある町の住民 1405 名を対象とした。不適格者を除いた 1368 名が解析対象である。追跡期間中に 31 名の胃癌症例が発生した。

解析方法: ステップワイズ法及び過去の知見より共変量として年齢、喫煙、胃癌の家族歴、H.pylori 感

染及び萎縮性胃炎を候補とし、Cox の比例ハザードモデルを用いて胃癌発生の相対危険度を算出した。

(倫理面での配慮)

本研究の参加者に対しては、実施当時の指針に照らして目的等を十分に説明の上、文書による同意を取得した(一部地域)。現在、全対象者向けにホームページ上で研究の概要を公開し、参加取りやめの機会を保障している。また、国立がん研究センターの倫理審査委員会により承認済みである。

IV. 胃癌における飲酒とアセトアルデヒド代謝酵素である ALDH2 の rs671 遺伝子多型の遺伝子環境要因相互作用の検討- HERPACC Study-

本研究の研究デザインは症例対照研究である。対象者は 2001-2005 年に愛知県がんセンター病院を受診し大規模病院疫学研究 (Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center (HERPACC)) に、遺伝子測定用の DNA 検体を提供の上参加した患者より選択された。患者は同期間に組織学的に胃癌と診断された 697 名である。また同時期に HERPACC に参加し、受信後 1 年以内にいかなるがんとも診断されていない患者を非がん対照者として 1392 名抽出した。

飲酒状況【非飲酒、低飲酒群(週 5 日未満飲酒)、中等飲酒群(週 5 日以上飲酒、一回辺りエタノール量 46g 未満飲酒)、高飲酒群(週 5 日以上飲酒、一回辺り 46g 以上飲酒)に分類した。Rs671 遺伝子多型は TaqMan 法により測定し、Glu/Glu, Glu/Lys, Lys/Lys の遺伝子型を決定した。

飲酒状況、rs671 多型並びに両者の交互作用は、ロジスティック回帰分析により、性、年齢、喫煙状況、野菜果物摂取、胃癌の家族歴、ヘリコバクター・ピロリ菌感染状況、IgG 抗体によるペプシノーゲン I/II による萎縮性胃炎状況を調整した上で評価を行った。

(倫理面での配慮)

本研究の参加者に対しては、目的、個人情報の保護、参加拒否による不利益がないこと、いつでも参加

を取りやめることが出来ること等を十分に説明の上、文書による同意を取得した。愛知県がんセンターのヒトゲノム倫理審査委員会により承認済みである。

C. 研究結果

I. 血漿中の糖尿病関連マーカーと胃がんと関連-JPHC Study-

表 I-1に各種マーカーと胃がん発生との関連についての結果を示す。血中レベルを4分位に分け、最小群を基準としたときの第1, 2, 3, 4群の胃がん発生リスクをオッズ比で示した。交絡要因補正後 (Model2) C-peptide は第1群と比較して第 2,3,4 群のオッズ比は 1.26 (0.80-1.98), 1.66 (0.99-2.78), 1.87 (1.03-3.39) であった (トレンド $p=0.03$)。糖尿病の既往や服薬歴でさらに補正 (Model3)しても関連は有意なままであった。第 2,3,4 群のオッズ比は 1.26 (0.80-2.00), 1.66 (0.98-2.79), 1.78 (0.97-3.26) であった (トレンド $p=0.046$)。インスリンも同様の傾向であったが有意ではなかった。Leptin, GLP-1, glucagon については特に関連は見られなかった。

III. 胃がん発生の予測モデルの構築-JPHC Study-

表 III-1 に結果を示す。相対危険度はそれぞれ喫煙 (過去喫煙 5.32(1.92-14.74), 現在喫煙 20 本未満 2.44 (NS)、現在喫煙 20 本以上 4.02(1.63-9.45)), 胃がんの家族歴 2.34(1.00-5.45)、萎縮性胃炎 4.37(1.49-12.81)であり、有意な関連を示した。しかし一方で、年齢、H.pylori 感染など既知の要因はそれぞれ相対危険度が 1.06, 2.16 であったが有意には至らなかった。性別と飲酒はともに喫煙との相関が強く、モデルに入れると喫煙自体の関連は消失することから、性別と飲酒は共変量としなかった。

IV. 胃がんにおける飲酒とアセトアルデヒド代謝酵素である ALDH2 の rs671 遺伝子多型の遺伝子環境要因相互作用の検討- HERPACC Study-

表 IV-1 に対象者の特性を示す。症例の方が現在喫煙者が多く、Pack-yearも高い傾向であった。また、

高度飲酒者も症例群で多かった。野菜・果物摂取は低摂取者が症例群で多かった。胃がん家族歴も症例群で高かった。Helicobacter pylori 感染者、萎縮性胃炎の有病者は、感染者で明瞭に高かった。

表 IV-2 に飲酒状況、ALDH2 遺伝子型の胃がんリスクへの影響を示す。どのモデルにおいても、ALDH2 Lys アリル保持者は統計学的に有意に高いリスクを示した。また、高度飲酒は、特に ALDH2 遺伝子型を考慮した場合には非飲酒群と比べて、1.72 (95%信頼区間: 1.17-2.52)と高い数値を示した。

表 IV-3 には、飲酒状況と ALDH2 遺伝子型の交互作用を検討した結果を示す。ALDH2 Glu/Glu において、飲酒が増えることは明瞭なリスク上昇にはつながらない一方、ALDH2 Lys アリル保持者においては、用量依存性のリスク上昇傾向を認めた。ALDH2 Glu/Glu 且つ非飲酒に比べ、ALDH2 Lys+ 且つ高度飲酒の調整オッズ比は 3.03 (95%信頼区間: 1.59-5.79)と有意な上昇を示した。また、交互作用に関する P 値も 0.0054と強い交互作用を示唆する結果が得られた。

表 IV-4には非がん対照者のみを対象として ALDH2 遺伝子型と飲酒の組合わせの萎縮性胃炎の有病率に対する影響を横断的に検討した結果を示す。胃がんリスクの時と同様、ALDH2 Lys アリル保持者において明確な用量依存性を示唆する関連が認められた。非飲酒且つ ALDH2 Glu/Glu に比して、高度飲酒且つ ALDH2 Lys アリル保持の調整オッズ比は 4.50 (95%信頼区間: 1.51-13.43)であった。ただしこの ALDH2 Glu/Glu と Lys アリル保持の間における飲酒状況の交互作用は統計学的には有意なものではなかった。

D. 考察

I. 血漿中の糖尿病関連マーカーと胃がんと関連-JPHC Study-

糖尿病と胃がんと関連については糖尿病歴を曝露変数とした検討において女性におけるリスク上昇が示唆されるも、複数のコホート研究を統合した解析

でも有意な結果は得られていない。自己申告による糖尿病歴では要因を正確に把握できていない可能性がある。バイオマーカーを用いた本研究から高インスリン状態が胃癌発生に関与していることが示された。今後男女別、糖尿病薬服用状態別などに層別してそれぞれにおける関連性を確認する必要がある。

III. 胃癌発生の予測モデルの構築-JPHC Study-

結果は過去の知見と同様の傾向であるが、得られた相対危険度の 95%信頼区間は広く、また、既知の要因である年齢、H.pylori 感染は有意に至らなかった。これはサンプルサイズ不足が原因と考えられ、今後胃癌発生に関する予測モデルを構築するためには十分なサンプルにおける分析が必至である。

IV. 胃癌における飲酒とアセトアルデヒド代謝酵素である ALDH2 の rs671 遺伝子多型の遺伝子環境要因交互作用の検討- HERPACC Study-

ALDH2 rs671 遺伝子多型は、アミノ酸の置換をもたらす遺伝子多型で有り、Glu/Glu のアセトアルデヒド代謝活性を 100%とすると、Glu/Lys で 6-7%、Lys/Lys でほぼ 0%の活性低下という dominant negative な機能変化をもたらすものである。本多型は日本人を含む東アジア人でアリル頻度が高く、同地域の食道がん、頭頸部がん、肝臓がんに対して、飲酒と組み合わせることにより遺伝子環境要因交互作用を示すことが報告されてきた。この遺伝子環境要因交互作用が示唆するのはアセトアルデヒドの発癌性であり、これらのがんにおける、飲酒による発がんの背景要因にアセトアルデヒドが存在することを強く示唆してきた。

本研究では胃癌における飲酒と ALDH2 多型の遺伝子環境要因交互作用を検討し、頭頸部がん・食道がんと同様の結果を得た。これまで疫学研究において胃癌は飲酒関連がんとは考えられてこなかったが、本研究の結果は、アセトアルデヒドが胃癌発生に影響することを示したものであり、予防を考える上で意義が大きい。さらに、頭頸部・食道がんが、扁

平上皮癌が主たる組織型であるのに対し、腺癌が主体の胃癌でも同様の傾向が認められたことも、今後の飲酒由来の発癌を考える上で示唆的なものと考えられる。

また表 IV-4 における非がん対照のみでの横断解析において、Lys アリル保持者において、萎縮性胃炎のオッズ比が高い事実は、アセトアルデヒドが萎縮性胃炎の進展の前の段階で寄与していることを意味していると考えられ、これまでの *Helicobacter pylori* 感染、食塩、喫煙で説明されていたメカニズムに新たな一面を加えたという意義があると考えられる。

E. 結論

I. 血漿中の糖尿病関連マーカーと胃癌との関連-JPHC Study-

本研究により、血中 C-peptide および insulin レベルと胃癌との間に正の関連が見いだされ、胃癌発生において高インスリン状態が関与していることが示唆された。今後、バイオマーカーにおける検討はより精度の高い研究との位置づけからメカニズム解明にも貢献することが期待される。

III. 胃癌発生の予測モデルの構築-JPHC Study-

胃癌発生の予測モデルの構築を試みたが、安定したモデルの構築のためにはより多くのサンプルの分析が必要であることが明らかとなった。

IV. 胃癌における飲酒とアセトアルデヒド代謝酵素である ALDH2 の rs671 遺伝子多型の遺伝子環境要因交互作用の検討- HERPACC Study-

本研究により、アセトアルデヒド代謝能の低い ALDH2 Lys アリル保持者において、飲酒が用量依存的に胃癌リスクを挙げていることを示した。アセトアルデヒドは、萎縮性胃炎を発生する段階から影響を与えている可能性を示したことは、胃癌発癌メカニズムを考える上で新たな視点をもたらした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Inoue M, Tsugane S. Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence. *Endocr Relat Cancer*. 2012 ;19(5):F1-8.

2) Ma E, Sasazuki S, Sasaki S, Tsubono Y, Okubo S, Tsugane S. Vitamin C supplementation in relation to inflammation in individuals with atrophic gastritis: a randomised controlled trial in Japan. *Br J Nutr*. 2013;109:1089-95.

3) Sasazuki S, Tamakoshi A, Matsuo K, Ito H, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Inoue M, Tsugane S; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Green tea consumption and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42:335-46.

4) Hara A, Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, Shimazu T, Sawada N, Yamaji T, Tsugane S; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Isoflavone intake and risk of gastric cancer: a population-based prospective cohort study in Japan. *Am J Clin Nutr*. 2012 ;95:147-54.

5) Matsuo K, Oze I, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Ishioka K, Ito S, Tajika M, Yatabe Y, Niwa Y, Yamao K, Nakamura S, Tajima K, Tanaka H. The aldehyde dehydrogenase 2 (*ALDH2*) Glu504Lys polymorphism interacts with alcohol drinking in the risk of stomach cancer. *Carcinogenesis* (in press)

2. 学会発表

1) 津金昌一郎:糖尿病有病とがん罹患:疫学研究からのエビデンス、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、2012 年 5 月 17 日-19 日、横浜市

2) 井上真奈美、津金昌一郎:糖尿病とがん:疫学研究からのエビデンス、第 71 回日本癌学会学術総会、2012 年 9 月 19 日-21 日、北海道札幌市

3)津金昌一郎:Diabetes and Cancer:Epidemiological Evidence、第 9 回国際糖尿病連合西太平洋地区会議・第 4 回アジア糖尿病学会学術集会、2012 年 11 月 24 日-27 日、京都府京都市

4) 原 梓、笹月静、井上真奈美、岩崎基、島津太一、澤田典絵、山地太樹、津金昌一郎:イソフラボン摂取と胃がんリスクとの関連:多目的コホート研究より、第 23 回日本疫学会学術総会、2013 年 1 月 24 日-26 日、大阪府吹田市

H. 知的財産権の出願・登録状況
特に無し

表I-1. 糖尿病関連マーカーと胃がんとの関連

		Crude OR* (Model1)	Adjusted OR** (Model2)	Adjusted OR*** (Model3)
Leptin	Q1	1	1	1
	Q2	0.70 (0.46-1.08)	0.83 (0.51-1.36)	0.84 (0.51-1.39)
	Q3	0.63 (0.40-0.999)	0.76 (0.44-1.32)	0.71 (0.41-1.25)
	Q4	0.74 (0.47-1.17)	1.03 (0.56-1.89)	1.04 (0.56-1.93)
	p for trend	0.18	0.98	0.93
GLP-1	Q1	1	1	1
	Q2	1.27 (0.80-2.04)	1.59(0.92-2.74)	1.48(0.85-2.59)
	Q3	0.89 (0.51-1.54)	1.36(0.72-2.58)	1.31(0.69-2.51)
	Q4	0.84 (0.49-1.42)	1.07(0.58-1.97)	1.04(0.56-1.93)
	p for trend	0.34	0.83	0.8
Glucagon	Q1	1	1	1
	Q2	0.89 (0.53-1.49)	0.79(0.43-1.45)	0.77(0.41-1.43)
	Q3	0.94 (0.58-1.53)	1.18(0.66-2.10)	1.14(0.64-2.05)
	Q4	1.16 (0.68-1.96)	1.21(0.66-2.23)	1.24(0.67-2.31)
	p for trend	0.53	0.27	0.24
C-peptide	Q1	1	1	1
	Q2	1.16 (0.78-1.71)	1.26 (0.80-1.98)	1.26(0.80-2.00)
	Q3	1.14(0.74-1.75)	1.66(0.99-2.78)	1.66(0.98-2.79)
	Q4	1.20(0.74-1.94)	1.87(1.03-3.39)	1.78(0.97-3.26)
	p for trend	0.5	0.03	0.046
Insulin	Q1	1	1	1
	Q2	1.13 (0.77-1.65)	1.29(0.83-2.00)	1.32(0.84-2.06)
	Q3	0.93(0.60-1.45)	1.18(0.70-1.98)	1.19(0.70-2.01)
	Q4	1.02 (0.64-1.63)	1.52(0.87-2.66)	1.55(0.88-2.74)
	p for trend	0.97	0.18	0.17

*Matched for sex, age, area, blood donation date, fasting time.

** Further adjusted for smoking, alcohol drinking, salt intake, family history of gastric cancer, and bmi.

*** Further adjusted for past history of diabetes and drug use of diabetes.

表 III-1.H.pylori 感染などの要因と胃がんとの関連 (n=1,368)

	Coefficient	相対危険度*	95%信頼区間 下限	95%信頼区間 上限
年齢	0.0547	1.06 (NS)	0.99	1.13
過去喫煙	1.6718	5.32	1.92	14.74
現在喫煙、<20 本/日	0.8914	2.44 (NS)	0.70	8.44
現在喫煙、>20 本/日	1.3902	4.02	1.63	9.45
胃がんの家族歴	0.8481	2.34	1.00	5.45
<i>H. pylori</i> 感染	0.7705	2.16 (NS)	0.51	9.23
萎縮性胃炎	1.4745	4.37	1.49	12.81

*互いに補正。

表IV-1. 対象者の特性

		胃がん		非がん対照	
Overall	697	%	1,372	%	
性	男性	521	74.7	1,028	74.9
	女性	176	25.3	344	25.1
年齢	<40	34	4.9	146	10.6
	40-49	72	10.3	154	11.2
	50-59	245	35.2	429	31.3
	60-69	210	30.1	435	31.7
	>70	136	19.5	208	15.2
喫煙	非喫煙	222	31.9	538	39.2
	過去喫煙	181	26	403	29.4
	現在喫煙	294	42.2	430	31.3
Pack-years					
	非喫煙	222	31.9	539	39.3
	<20	99	14.2	286	20.9
	<40	160	23.0	272	19.8
	<60	117	16.8	153	11.2
	60 or more	92	13.2	113	8.2
飲酒	非飲酒	228	32.7	452	32.9
	軽度飲酒	167	24.0	412	30.0
	中等度飲酒	159	22.8	316	23.0
	高度飲酒	132	18.9	177	12.9
野菜・果物摂取3分位					
	最低(<114.0 g/day)	263	37.7	446	32.5
	中等(<199.96 g/day)	208	29.8	445	32.4
	最高(≥199.96 g/day)	209	30	445	32.4
胃がんの家族歴					
	有り	153	22	239	17.4
	無し	544	78	1133	82.6
<i>Helicobacter pylori</i> IgG 抗体検査					
	陽性	124	17.8	628	45.8
	陰性	573	82.2	744	54.2
ペプシノーゲンによる慢性胃炎の有無					
	陰性	262	37.6	893	128.1
	陽性	434	62.3	479	68.7
	不詳	1	0.1	0	0

表IV-2. 飲酒とALDH2 遺伝子型と胃がんリスクの関連

			モデル 1*1	モデル 2 *2	モデル 3 *3
	Case	Control	OR(95%CI)*2	OR(95%CI)*2	OR(95%CI)*2
飲酒状況					
非飲酒	228	452	Reference	Reference	Reference
軽度飲酒	167	412	0.81 (0.63-1.04)	0.89 (0.67-1.17)	1.04 (0.77-1.40)
中等度飲酒	159	316	1.03 (0.79-1.34)	0.92 (0.68-1.24)	1.15 (0.82-1.61)
高度飲酒	132	177	1.52 (1.14-2.04)	1.29 (0.92-1.80)	1.72 (1.17-2.52)
不詳	11	15			
ALDH2 遺伝子型 *4					
Glu/Glu	310	683	Reference	Reference	Reference
Lys+	386	689	1.24 (1.03-1.49)	1.27 (1.04-1.56)	1.42 (1.13-1.79)
Glu/Lys	323	580	1.23 (1.02-1.49)	1.25 (1.01-1.54)	1.40 (1.11-1.76)
Lys/Lys	63	109	1.27 (0.91-1.78)	1.42 (0.98-2.08)	1.73 (1.12-2.68)

*1 Crude ORs by the conditional logistic regression model.

*2 ORs were calculated by a conditional logistic regression model adjusted for pack-years of smoking, fruit and vegetable intake, family history of gastric cancer, gastric atrophy defined by serological pepsinogen testing, and *Helicobacter pylori* status.

*3 ORs were calculated by unconditional logistic regression model adjusted for age, sex, pack-years of smoking, fruit and vegetable intake, family history of gastric cancer, gastric atrophy defined by serological pepsinogen testing, *Helicobacter pylori* status, levels of drinking, and ALDH2 genotypes.

*4 One case was excluded because ALDH2 genotype was not defined.

表IV-3. 胃がんリスクと飲酒・ALDH2 遺伝子型の組合わせの関連

飲酒状況	ALDH2 Glu/Glu			ALDH2 Lys+			交互作用P
	症例	対照	OR(95%CI)*2	症例	対照	OR(95%CI)*2	
非飲酒	49	112	Reference	179	340	1.24 (0.82-1.90)	0.0054
軽度飲酒	87	208	1.07 (0.67-1.70)	80	204	1.03 (0.63-1.67)	
中等度飲酒	79	208	0.89 (0.54-1.44)	80	108	1.57 (0.94-2.64)	
高度飲酒	87	145	1.28 (0.77-2.12)	44	32	3.03 (1.59-5.79)	
不詳	8	10		3	5		

*1 One case was excluded because ALDH2 genotype was not defined.

*2 ORs were calculated by an unconditional logistic regression model adjusted for age, sex, pack-years of smoking, fruit and vegetable intake, family history of gastric cancer, gastric atropy defined by serological pepsinogen testing, and *Helicobacter pylori* status.

表IV-4. 非がん対照者におけるALDH2 遺伝子型と飲酒量の組合わせと、萎縮性胃炎の関連

	Overall			Combined with ALDH2 genotype					
	AG	non-AG	OR(95%CI)*2	ALDH2 Glu/Glu			ALDH2 Lys+		
				AG	non-AG	OR(95%CI)*2	AG	non-AG	OR(95%CI)*2
非飲酒	163	289	Reference	39	73	Reference	124	216	1.65 (0.92-2.93)
軽度飲酒	128	284	0.99 (0.68-1.44)	68	140	1.71 (0.90-3.25)	60	144	1.27 (0.66-2.44)
中等度飲酒	119	197	1.20 (0.81-1.79)	76	132	1.67 (0.88-3.17)	43	65	2.10 (1.00-4.41)
高度飲酒	66	111	1.19 (0.73-1.92)	51	94	1.48 (0.74-2.98)	15	17	4.50 (1.51-13.43)
不詳	3	12		1	9		2	3	

*1 One case was excluded because ALDH2 genotype was not defined.

*2 ORs were calculated by an unconditional logistic regression model adjusted for age, sex, pack-years of smoking, fruit and vegetable intake, family history of gastric cancer, and *Helicobacter pylori* status.

厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)
分担研究報告書

新規バイオマーカー開発による胃がんのハイリスクグループ同定のための研究

研究分担者 津金昌一郎 国立がん研究センター がん予防・検診研究センター 予防研究部
部長

研究要旨

国立がん研究センターを中心として行ってきた多目的コホート研究(JPHC Study)のベースライン時に血液を提供した対象をもとに胃がんのコホート内・症例・対照研究を構築した。近年関連が示唆される糖尿病と胃がんとの関連について明らかにすることを目的に H.pylori 感染、食塩、喫煙習慣をはじめとした環境要因も考慮に入れ、糖尿病・肥満関連血漿マーカー(C-peptide, insulin, glucagon, GLP-1, leptin)と胃がん発生との関連について検討した。C-peptide, insulin と胃がんとの間に正の関連が見いだされ、高インスリン状態が胃がんの発生に関わっていることが示唆された。

コホート内症例・対照研究のデータセットのうち DNA 検体を保有する約 950 サンプルについて濃度調整を行い、胃がんハイリスクグループ同定の候補となる IGF-1 関連、ABO、PSCA 関連、MUC1, TEKT3, ADH1B, ADH1C, ALDH2 などの遺伝子多型について測定に着手した。

I. 血漿中の糖尿病関連マーカーと胃がんとの関連

A. 研究目的

胃がんに関連する要因として H.pylori 菌感染の他には喫煙、食塩摂取などの生活習慣要因があるが、近年、糖尿病との関連についても着目されている。H.pylori 菌感染下ではガストリンレベルの上昇に伴い高血糖、高インスリン血症が誘起され、胃粘膜の変化および H.pylori 菌への修飾作用により胃がんリスクが高まる可能性が考えられる。実際に糖尿病と胃がんとの関連について検討した日本における 6 研究のうち、4 研究で糖尿病による胃がんのリスク上昇が示されている。そこで、近年着目されている糖尿病を軸として、胃がん予防に資する新たな血漿バイオマーカーを開発することを目的に、血漿中の Leptin,

Glucagon, GLP-1, Insulin, C-peptide と胃がんとの関連について検討する。

B. 研究方法

多目的コホート研究(JPHC Study)をベースに構築した胃がんのコホート内症例・対照研究デザインに基づき、これまでに検討・蓄積してきた H.pylori 感染をはじめとした環境要因・遺伝要因も考慮に入れ、糖尿病関連血漿マーカーと胃がん発生との関連について検討した。

対象者:1990 年開始の JPHC Study の血液提供者約 6 万人のうち、追跡期間中に胃がん罹患した 511 例のうちバイオマーカー測定のための十分なサンプル量を有する 477 例および性・年齢・地域・採血条件などをマッチさせた対照 477 例。

測定項目・測定方法: マルチプレックスサスペンションアレイシステムにより、複数の糖尿病・肥満関連マーカー (C-peptide, insulin, glucagon, GLP-1, leptin) を同時測定した。

解析方法: 条件付ロジスティックモデルに基づき、交絡要因を調整した上で、バイオマーカーレベルを四分位に分けた時の第 1 群を基準として第 2,3,4 群の胃癌発生のおッズ比を算出した。

(倫理面での配慮)

本研究の参加者に対しては、実施当時の指針に照らして目的等を十分に説明の上、文書による同意を取得した(一部地域)。現在、全対象者向けにホームページ上で研究の概要を公開し、参加取りやめの機会を保障している。また、国立がん研究センターの倫理審査委員会により承認済みである。

C. 研究結果

表1に各種マーカーと胃癌発生との関連についての結果を示す。血中レベルを四分位に分け、最小群を基準としたときの第1, 2, 3, 4群の胃癌発生リスクをオッズ比で示した。交絡要因補正後 (Model2) C-peptideは第1群と比較して第2,3,4群のオッズ比は 1.26 (0.80-1.98), 1.66 (0.99-2.78), 1.87 (1.03-3.39) であった (トレンド $p=0.03$)。糖尿病の既往や服薬歴でさらに補正 (Model3) しても関連は有意なままであった。第 2,3,4 群のオッズ比は 1.26 (0.80-2.00), 1.66 (0.98-2.79), 1.78 (0.97-3.26) であった (トレンド $p=0.046$)。インスリンも同様の傾向であったが有意ではなかった。Leptin, GLP-1, glucagon については特に関連は見られなかった。

D. 考察

糖尿病と胃癌との関連については糖尿病歴を曝露変数とした検討において女性におけるリスク上昇が示唆されるも、複数のコホート研究を統合した解析でも有意な結果は得られていない。自己申告による糖尿病歴では要因を正確に把握できていない可能性がある。バイオマーカーを用いた本研究から高インスリン状態が胃癌発生に関与していることが示さ

れた。今後男女別、糖尿病薬服用状態別などに層別してそれぞれにおける関連性を確認する必要がある。

E. 結論

本研究により、血中 C-peptide および insulin レベルと胃癌との間に正の関連が見いだされ、胃癌発生において高インスリン状態が関与していることが示唆された。

今後、バイオマーカーにおける検討はより精度の高い研究との位置づけからメカニズム解明にも貢献することが期待される。

II. DNA を保有するサンプルを用いた胃癌ハイリスクグループ同定の候補遺伝子多型の分析

A. B. 研究目的・方法

増殖促進因子の一つである IGF-1 関連、GWAS で胃癌との関連が複数報告されている PSCA 関連、その他 ABO, MUC1, TEKT3, ADH1B, ADH1C, ALDH2 など、胃癌ハイリスク同定の候補となりうる遺伝子多型について分析に着手した。

(倫理面での配慮)

本研究の参加者に対しては、実施当時の指針に照らして目的等を十分に説明の上、文書による同意を取得した(一部地域)。現在、全対象者向けにホームページ上で研究の概要を公開し、参加取りやめの機会を保障している。また、国立がん研究センターの倫理審査委員会により承認済みである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Inoue M, [Tsugane S](#). Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence. *Endocr Relat Cancer*. 2012 ;19(5):F1-8.

2. 学会発表

1) 津金昌一郎:糖尿病有病とがん罹患:疫学研究からのエビデンス、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、2012 年 5 月 17 日-19 日、横浜市

2) 井上真奈美、津金昌一郎:糖尿病とがん:疫学研究からのエビデンス、第 71 回日本癌学会学術総会、2012 年 9 月 19 日-21 日、北海道札幌市

3)津金昌一郎:Diabetes and Cancer:Epidemiological Evidence、第 9 回国際糖尿病連合西太平洋地区会議・第 4 回アジア糖尿病学会学術集会、2012 年 11 月 24 日-27 日、京都府京都市

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し

表. 糖尿病関連マーカーと胃がんとの関連

		Crude OR* (Model1)	Adjusted OR** (Model2)	Adjusted OR*** (Model3)
Leptin	Q1	1	1	1
	Q2	0.70 (0.46-1.08)	0.83 (0.51-1.36)	0.84 (0.51-1.39)
	Q3	0.63 (0.40-0.999)	0.76 (0.44-1.32)	0.71 (0.41-1.25)
	Q4	0.74 (0.47-1.17)	1.03 (0.56-1.89)	1.04 (0.56-1.93)
	p for trend	0.18	0.98	0.93
GLP-1	Q1	1	1	1
	Q2	1.27 (0.80-2.04)	1.59(0.92-2.74)	1.48(0.85-2.59)
	Q3	0.89 (0.51-1.54)	1.36(0.72-2.58)	1.31(0.69-2.51)
	Q4	0.84 (0.49-1.42)	1.07(0.58-1.97)	1.04(0.56-1.93)
	p for trend	0.34	0.83	0.8
Glucagon	Q1	1	1	1
	Q2	0.89 (0.53-1.49)	0.79(0.43-1.45)	0.77(0.41-1.43)
	Q3	0.94 (0.58-1.53)	1.18(0.66-2.10)	1.14(0.64-2.05)
	Q4	1.16 (0.68-1.96)	1.21(0.66-2.23)	1.24(0.67-2.31)
	p for trend	0.53	0.27	0.24
C-peptide	Q1	1	1	1
	Q2	1.16 (0.78-1.71)	1.26 (0.80-1.98)	1.26(0.80-2.00)
	Q3	1.14(0.74-1.75)	1.66(0.99-2.78)	1.66(0.98-2.79)
	Q4	1.20(0.74-1.94)	1.87(1.03-3.39)	1.78(0.97-3.26)
	p for trend	0.5	0.03	0.046
Insulin	Q1	1	1	1
	Q2	1.13 (0.77-1.65)	1.29(0.83-2.00)	1.32(0.84-2.06)
	Q3	0.93(0.60-1.45)	1.18(0.70-1.98)	1.19(0.70-2.01)
	Q4	1.02 (0.64-1.63)	1.52(0.87-2.66)	1.55(0.88-2.74)
	p for trend	0.97	0.18	0.17

*Matched for sex, age, area, blood donation date, fasting time.

** Further adjusted for smoking, alcohol drinking, salt intake, family history of gastric cancer, and bmi.

*** Further adjusted for past history of diabetes and drug use of diabetes.

厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)
分担研究報告書

新規バイオマーカー開発による胃がんのハイリスクグループ同定のための研究

研究分担者 笹月 静 国立がん研究センター がん予防・検診研究センター 予防研究部
室長

研究要旨

国立がん研究センターを中心として行ってきた多目的コホート研究(JPHC Study)の中の胃がんのハイリスク地域のある町のデータ約 1340 例を基に胃がんの予測モデルの構築を行った。追跡期間中に 31 例の胃がんを観察した。喫煙、胃がんの家族歴、萎縮性胃炎が有意なリスク上昇を示した一方で、既知のリスク要因である年齢、ピロリ菌感染はハザード比がそれぞれ 1.06, 2.16 であったものの、サンプルサイズ不足から統計学的に有意には至らなかった。安定したモデルの構築のためにはより多数のサンプル解析が必要である。

A. 研究目的

胃がんの発生に関連する要因として H.pylori 感染は重要であるが、H.pylori に感染していても胃がんに罹患する人は一部である。このことから、H.pylori 以外の要因も考慮して個人の胃がん発生リスクを求めることは H.pylori 除菌の動きが進む中、胃がんの個別化予防に向けた重要な視点である。そこで、多目的コホート研究(JPHC Study)の中で胃がんのハイリスクグループで測定された H.pylori 抗体価およびペプシノーゲン値および喫煙、胃がんの家族歴などの要因も加味しながら胃がんの予測モデルを構築することを目的とした。

B. 研究方法

対象:JPHC Study の中で、胃がんのハイリスクグループの一つである秋田県のある町の住民 1405 名を対象とした。不適格者を除いた 1368 名が解析対象である。追跡期間中に 31 名の胃がん症例が発生した。

解析方法:ステップワイズ法及び過去の知見より共変量として年齢、喫煙、胃がんの家族歴、H.pylori 感染及び萎縮性胃炎を候補とし、Cox の比例ハザードモデルを用いて胃がん発生の相対危険度を算出した。

(倫理面での配慮)

本研究の参加者に対しては、実施当時の指針に照らして目的等を十分に説明の上、文書による同意を取得した(一部地域)。現在、全対象者向けにホームページ上で研究の概要を公開し、参加取りやめの機会を保障している。また、国立がん研究センターの倫理審査委員会により承認済みである。

C. 研究結果

表に結果を示す。相対危険度はそれぞれ喫煙(過去喫 5.32(1.92-14.74), 現在喫煙 20 本未満 2.44 (NS)、現在喫煙 20 本以上 4.02(1.63-9.45)),胃がんの家族歴 2.34(1.00-5.45)、萎縮性胃炎