

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 センター長

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糖尿病関連血漿マーカー(C-peptide, insulin, glucose)と胃がん発生との関連について検討したところ、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。自己申告の糖尿病ではなく、バイオマーカーに基づいて糖尿病が胃がんの発生に関連することが支持された。胃がんのハイリスクグループ同定に加えて胃がん発生のメカニズム解明にも貢献することが期待される。

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サンプルについて胃がんハイリスクグループ同定の候補となるADH1B, ADH1C, ALDH2 と飲酒および交互作用と胃がんとの関連について解析した。飲酒量 150g/週末未満までのALDH2 GG 遺伝子多型を基準として飲酒量 150g/週以上のALDH2 A 遺伝子保有者では2.08倍の胃がんリスク上昇を認めた。交互作用項のP値は0.08であり、両者の間に交互作用があることが示唆された。飲酒単独ではなく、個人の飲酒行動やアルコール代謝に関わる多型も合わせて考慮することにより、胃がん予防のよりきめ細かい提言が実現できる可能性が示された。

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Insulin, C-peptide, Glucose 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も考慮に入れ、糖尿病関連血漿マーカーと胃癌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、追跡期間中に胃癌に罹患した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、複数の糖尿病関連マーカー(C-peptide, insulin)を同時測定、Glucoseについては血液提供時の健診データを用いた。

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3分位に分けた時の第1群を基準として第2,3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

図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3分位に分け、最小群を基準としたときの第1,2群の胃癌発生リスクをオッズ比で示した。交絡要因および糖尿病の既往や服薬歴で補正後(Model3)Insulinは第1群と比較して第2,3群のオッズ比は1.68, 2.03であった(トレンド $p=0.007$)。C-peptideも同様の傾向であったが有意ではなかった。glucoseについては特に関連は見られなかった。上記2つの指標で見られた正の関連は男性、また、空腹条件においてより明確に観察された。インスリン抵抗性の指標であるHOMA-IR、インスリン分泌能の指標であるHOMA- β と胃癌との関連を検討したところ、 $HOMA-IR \geq 1.73$ において、 $HOMA-IR < 1.73$ と比べて2倍近い有意なリスク上昇

を認めた。(OR3=1.97)

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。インスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRの結果より、高インスリン状態はインスリン抵抗性に起因するものである可能性がある。

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。自己申告の糖尿病ではなく、バイオマーカーに基づいて糖尿病が胃癌の発生に関連することが支持された。胃癌のハイリスクグループ同定に加えて胃癌発生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 飲酒、ADH1B, ADH1C, ALDH2と胃癌との関連

A. 研究目的

飲酒と胃癌との関連についてはこれまで一致した関連が見られていない。近年のメタ・アナリシスの結果では、重度の飲酒が遠位部の胃癌のリスク上昇と関連があることが示唆された。飲酒関連の遺伝子多型と胃癌との関連について、ほとんど研究がなされていない。そこで、飲酒および飲酒関連の遺伝子多型と胃癌との関連についてその交互作用にも着目しながら検討した。

B. 方法

多目的コホート研究内で構築したコホート内症例・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遺伝子多型 ADH1B, ADH1C, ALDH2 と胃がんとの関連について、飲酒との交互作用に着目して検討した。

(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. 結果

男性において ALDH2 GG 遺伝子多型を基準とすると、A 遺伝子保有者で 1.6 倍の胃がんリスク上昇を認め、女性では関連が見られなかった。飲酒量 150g/week 未満までの ALDH2 GG 遺伝子保有者を基準として飲酒量 150g/week 以上の ALDH2 A 遺伝子保有者では 2.08 倍の胃がんリスク上昇を認めた。交互作用項の P 値は 0.08 であり、両者の間に交互作用があることが示唆された。

D. 考察

これまで飲酒と胃がんとの関連については否定的な報告が主流であったが、頭頸部癌で関連ありとの報告が多くなされている ALDH2 について、胃がんとの間にも飲酒との交互作用が示唆された。本研究対象者では週当たり 300g 以上の飲酒者の数が十分でなかったことから、重度飲酒者での検討は出来ないが 150g 以上(日本酒に換算して1日当たり1合相当)の比較的中等度を含む飲酒でも交互作用が見いだされたことになる。

E. 結論

飲酒単独ではなく、個人の飲酒行動やアルコール代謝に関わる多型も合わせて考慮することにより、胃がん予防のよりきめ細かい提言が実現できる可能性

が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sasazuki S, Charvat H, Hara A, Wakai K, Nagata C, Nakamura K, Tsuji I, Sugawara Y, Tamakoshi A, Matsuo K, Oze I, Mizoue T, Tanaka K, Inoue M, Tsugane S; for the Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Diabetes mellitus and cancer risk: Pooled analysis of eight cohort studies in Japan. *Cancer Sci* 104:1499–1507, 2013

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 Nut* 109:1089-1095, 2013.

3) Kasuga M, Ueki K, Tajima N, Noda M, Ohashi K, Noto H, Goto A, Ogawa W, Sakai R, Tsugane S, Hamajima N, Nakagama H, Tajima K, Miyazono K, Imai K. Report of the Japan Diabetes Society/Japanese Cancer Association Joint Committee on Diabetes and Cancer. *Cancer Sci* 104:965-976, 2013

4) Hidaka A, Sasazuki S, Goto A, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Noda M, Tajiri H, Tsugane S, for the JPHC Study Group. Plasma insulin, C-peptide, and blood glucose and risk of gastric cancer: The Japan Public Health Center-based Prospective Study (in submitting)

2. 学会発表

1) 津金昌一郎: がんの予防と検診の個別化へ向け

て、第 21 回日本 CT 検診学会学術集会(シンポジウム 2「肺がん CT 検診研究の現状・課題・新展開」)、
2014 年 2 月 14 日-15 日、千葉市

H. 知的財産権の出願・登録状況
特に無し

図1. 糖尿病マーカーと胃がんとの関連

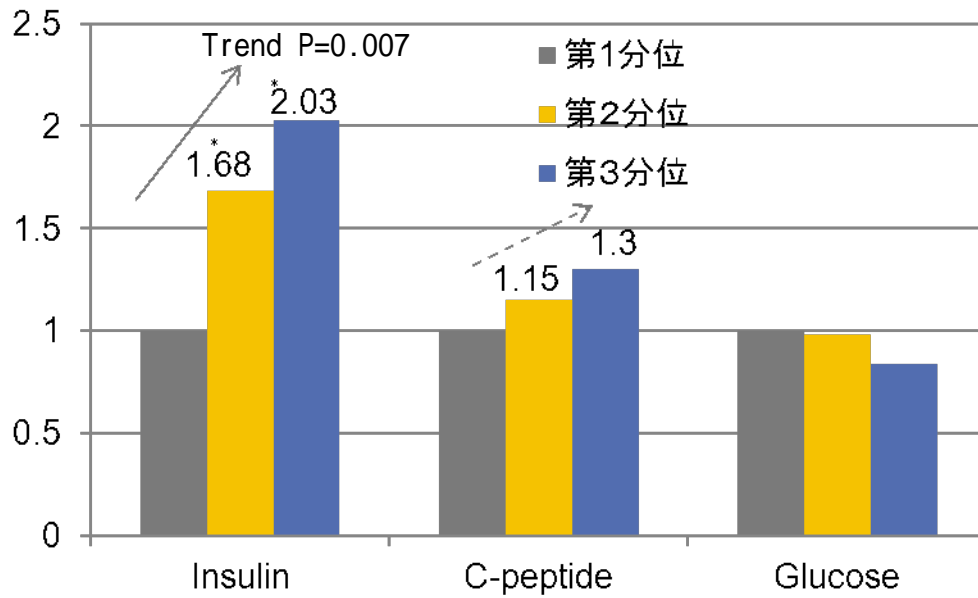


図2. ALDH2 遺伝子多型と飲酒量(週当たり 0-149.9/ 150g 以上)と胃がんとの関連-交互作用-

