

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
部長

研究要旨

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 CYP1A1, GSTM1, GSTT1 の遺伝子多型と胃がんとの関連について、喫煙との交互作用に着目して検討した。その結果、CYP1A1 GG 遺伝子多型を基準とすると、A 遺伝子保有者で 1.68 倍の胃がんリスク上昇を認めた。GSTM1, GSTT1 については関連は見られなかった。また喫煙と CYP1A1 遺伝子との交互作用は認めないが、非喫煙・CYP1A1 GG 遺伝子保有者を基準として累積喫煙量 30 以上・CYP1A1 A 遺伝子保有者では 2.19 倍の胃がんリスク上昇を認めた。すでに胃がんのリスク要因として確立している喫煙について、さらに代謝に関わる酵素の遺伝子多型を考慮することにより、ハイリスクグループの同定が可能であることが示された。

コホートのうち、1993 年に採取したコホート II 地域の血漿サンプル約 20,000 検体について、ピロリ菌抗体価とペプシノーゲンの値の測定、両検査結果の組み合わせに基づく胃がん罹患率が算出された。20,000 検体という研究集団の規模の大きさと精度の高い生活習慣情報から信頼度の高いモデルの構築により胃がんのハイリスクグループ同定に大きく近づく可能性がある。

東アジアにおけるピロリ菌関連血中バイオマーカーと胃がん発生との関連についてのコホートコンソーシアムに参画するべく、必要な手続きを踏まえた上でデータおよびサンプルの提供準備中である。

I. 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 喫煙、CYP1A1, GSTM1, GSTT1 と胃がんとの関連

A. 研究目的

胃がんは IARC により喫煙関連がんとして報告されている。多目的コホート研究においても非喫煙者に対する喫煙者の胃がんリスクは 1.7 倍であることを示

してきた。両者の関連はコホート研究を含む他の多くの国内の研究でも確認されており、喫煙が胃がん発生に関わることは確実とされている。また、喫煙はヘリコバクター・ピロリ菌感染と胃がんとの関連とは独立であるとの報告もある。そこで、がん原物質の代謝にかかわる酵素の遺伝子多型である CYP1A1, および、GSTM1, GSTT1 と喫煙暴露情報とともに考慮し、胃がんとの関連について検討した。

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、胃癌ハイリスクグループ同定の候補となる遺伝子多型 CYP1A1, および, GSTM1, GSTT1 と胃癌との関連について、喫煙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. 研究結果

CYP1A1 GG 遺伝子多型を基準とすると、A 遺伝子保有者で 1.68 倍の胃癌リスク上昇を認めた。また喫煙との交互作用を調べた結果、CYP1A1 遺伝子と喫煙との交互作用は認めないが、非喫煙・CYP1A1 GG 遺伝子多型を基準として累積喫煙量 30 以上・CYP1A1 A 遺伝子保有者では 2.19 倍の胃癌リスク上昇を認めた(図1)。また、非喫煙者で A アレル保有者は GG 保有者に比較してリスクは 1.99 (1.24-3.19)であり、喫煙以外の物質の代謝の個人差も胃癌のリスク上昇に関与していることが示唆された。

D. 考察

交互作用は明確でないも、CYP1A1 A 遺伝子保有者で喫煙暴露量が多い場合、胃癌のリスク上昇と関わることを示された。また、リスク上昇は喫煙者に限定されないことから、同酵素が代謝にかかわる物質で喫煙以外のものによっても胃癌のリスクが上昇することが示唆される。

E. 結論

すでに胃癌のリスク要因として確立している喫煙について、さらに代謝に関わる酵素の遺伝子多型を

考慮することにより、ハイリスクグループの同定が可能であることが示された。

II. コホート約2万検体を用いた胃癌の予測モデルの構築

A. 研究目的

胃癌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癌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癌発生リスクを求めることは H.pylori 除菌の動きが進む中、胃癌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、胃癌の家族歴などの要因も加味しながら胃癌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: 多目的コホート研究対象者のうち、コホート II 地域でベースライン時の血液サンプルの提供があり、対象外などを除く 21,579 人。

測定項目: 血漿ピロリ菌抗体価とペプシノーゲン値

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する。

(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

2009 年未までの追跡期間(316,996.6 人年)中に、444 例(男性 271 例、女性 173 例)の胃がんが発生した。ピロリ菌感染・萎縮性胃炎の有無に基づく胃がん罹患率を求めたところ、両方とも陽性の人では罹患率(10 万人年あたり)が男性で 455.30、女性で 125.91 と男女差が大きく、ピロリ菌感染なしだが萎縮性胃炎ありの人でも両方とも陽性の人に次ぐ(男性)、あるいは上回る(女性)罹患率であった(表 1,2)。他要因も考慮して予測モデルの構築を行う。

D. 考察

ピロリ菌感染の有無だけではなく、萎縮の度合いも胃がんの罹患率に大きく影響していることが示された。両者の組み合わせに喫煙、胃がんの家族歴、糖尿病歴など、重要な因子を考慮して予測モデルの構築を行っていく必要がある。

E. 結論

胃がん発生の予測モデルの構築に着手した。20000 検体という研究集団の規模の大きさと精度の高い生活習慣情報から信頼度の高いモデルの構築により胃がんのハイリスクグループ同定に大きく近づく可能性がある。

III. 東アジアにおけるピロリ菌関連血中バイオマーカーと胃がん発生との関連

ピロリ菌蛋白自体にその毒性などを規定するタイプがあることが知られており、Multiplex 同時測定法に基づく 6 種蛋白(Omp, HP0305, HyuA, CagA, HpaA, VacA)の同定手法が近年開発された。アジアの複数国から成るコンソーシアムにおいて胃がんとの関連について検討する計画があり、必要な手続きを踏まえて参加準備中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Charvat H, Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Tsugane S; JPHC Study Group. Impact of five modifiable lifestyle habits on the probability of cancer occurrence in a Japanese population-based cohort: results from the JPHC study. *Prev Med* 57:685-689, 2013.

2) Hara A, Sasazuki S, Inoue M, Miura T, Iwasaki M, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Tsugane S; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Plasma isoflavone concentrations are not associated with gastric cancer risk among Japanese men and women. *J Nutr* 143:1293-1298, 2013.

3) 笹月静, 津金昌一郎: 喫煙と胃癌:疫学研究からのエビデンス、*日本臨牀* 2014;72(Suppl 1):68-72、2014 年 1 月 20 日発行

2. 学会発表

1) 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

2) 笹月静, 若井建志, 永田知里, 中村こずえ, 辻一郎, 菅原由美, 玉腰暁子, 松尾恵太郎, 尾瀬功, 溝上哲也, 田中恵太郎, 井上真奈美, 津金昌一郎: 糖尿病とがん:8 つのコホート統合解析の疫学的根拠より、第 72 回日本癌学会学術総会、2013 年 10 月 3 日-5 日、横浜市

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し

図1. 喫煙、CYP1A1 遺伝子多型と胃がんとの関連-交互作用-

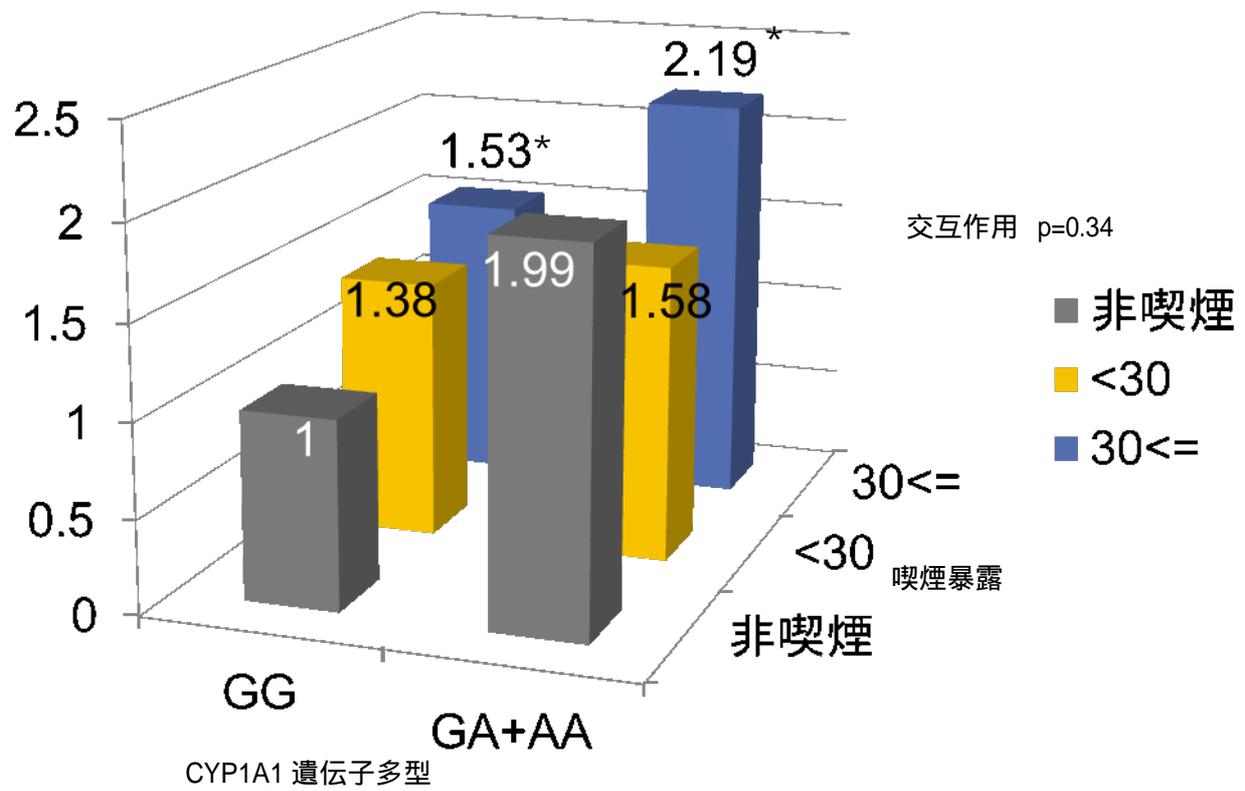


表 1. H.p 感染と萎縮性胃炎の有無の組み合わせと胃がん罹患率(10 万人年あたり)(男性)

男性	萎縮無	萎縮あり
HP 感染 陰性	31.61 [14.45, 60.01] 症例数: 9 人年: 28472.0	388.36 [217.36, 640.55] 症例数: 15 人年: 3862.4
HP 感染 陽性	167.01 [127.13, 215.43] 症例数: 59 人年: 35327.5	455.30 [392.54, 525.24] 症例数: 188 人年: 41291.3

表 2 . H.p 感染と萎縮性胃炎の有無の組み合わせと胃がん罹患率(10 万人年あたり)(女性)

女性	萎縮無	萎縮あり
HP 感染 陰性	15.90 [7.62,29.23] 症例数: 10 人年: 62912.6	194.61 [97.15,348.21] 症例数: 11 人年: 5652.3
HP 感染 陽性	85.52 [63.48,112.75] 症例数: 50 人年: 58465.4	125.91 [102.66,152.84] 症例数: 102 人年: 81013.1