

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 伊藤秀美 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 室長

研究要旨

本研究は、胃がんの背景要因として重要な因子であるヘリコバクターピロリ(HP)感染、萎縮性胃炎に関連する遺伝子座を全ゲノム関連解析研究として探索することを目的とする。

愛知県がんセンターにおける 917 名の非がん者を用いた横断研究を用いて全ゲノム関連解析研究を実施。血漿 HP 抗体検査、ペプシノーゲン検査に基づき、HP 感染の有無、萎縮性胃炎の有無を定義する。遺伝子多型は Illumina Human 610Quad を用いて測定する。各状況との関連は、ロジスティック解析分析により評価をする。

HP 感染は、男性、高齢者、累積喫煙量の高い者で多かった。また、萎縮性胃炎は、高齢者、累積喫煙量の高い者で多かった。HP 感染、萎縮性胃炎のいずれに対しても、全ゲノムレベルでの有意差を示した遺伝子座は認められなかった。 $10^{-5}$ 以下の $p$ 値を示す遺伝子座で且つ遺伝子の機能からその関連を示唆されるものが散見された。

本研究は、規模より十分な統計学的検出力が得られていないため、更なる大規模な検討が必要であると考えます。

A. 研究目的

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、胃がんのリスク要因として、ヘリコバクターピロリ(HP)の感染が知られている。HP 感染は、垂直並びに水平感染により比較的人生の早期に感染することが知られているが、その感染に個々人が持つ遺伝的な背景が関係しているかどうかに関しては、メカニズムに基づき想定される遺伝子に関する検討は存在するが、網羅的な解析は殆ど行われていない。

B. 研究方法

本研究の研究デザインは横断研究である。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。患者は同期間に受診 1 年以内に担がんの診断を受けなかった者からランダムに選択をされ、全ゲノム解析を受け且つ HP 感染に関して検討された 917 名である。

HP 感染、ペプシノーゲン(PG)は血漿を用いて測定した。HP 感染の有無は E プレート栄研 H.ピロリ抗体(栄研)にて吸光度 10U/mL 以上とした。萎縮性胃炎の有無は、CLIEA 法による PG-I が 70 以下且つ PG-I/PG-II が 3 未満にて萎縮有りと判定した。全ゲノム解析は Illumina Human610-Quad BeadChip を使用

した。

統計解析は plink を使用し、ロジスティック回帰分析による性を調整したオッズ比を関連の指標として用いた。従属変数を1)HP 感染の有無、2)萎縮の有無とした。p値が  $10^{-8}$  を切った場合に全ゲノム有意、 $10^{-6} \sim 10^{-8}$  の間の場合に全ゲノム示唆的有意と判定した。

(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

表 1 に HP 感染の有無に関する対象者の特性を示す。感染陽性者が男性、高齢者、累積喫煙量 PY の高い群で有意に高かった。男女層別化した累積喫煙量の検討では、男性のみにおいて PY と感染の間に正の相関が認められている。

図 1 は、HP 感染に関する性を調整したロジスティック回帰分析における p 値の  $-\log_{10}$  値をマンハッタンプロットとして提示する。全ゲノム有意、示唆的有意な遺伝子多型は認められなかった。 $10^{-5}$  以下の p 値を示したのは染色体 6 番上の rs9375582, rs9372897、染色体 12 番上の rs1909153、染色体 17 上の rs222787 の 4 遺伝子座であった。これらのうち遺伝子上に位置するのは rs222787 で遺伝子は SHPK であった。本遺伝子の転写産物は炭水化物リン酸化酵素 Sedoheptulokinase をコードする。

表 2 に萎縮性胃炎に関する背景因子を示す。HP 感染同様に萎縮性胃炎は年齢、PY と有意な正の相関を示す一方、性による差は認められなかった。

図 2 には萎縮性胃炎に関する性を調整したロジスティック回帰分析における p 値の  $-\log_{10}$  値をマンハッタンプロットとして提示する。全ゲノム有意な遺伝子多型は認められなかった。示唆的有意な関連を示したのは、染色体 11 の rs1055543 であった。本多型は

NAV2 遺伝子上に位置する。本遺伝子はラット、マウスにおいて神経の発達と関連していることが示されているが人間に関しては明確な報告は認められていない。その他、 $10^{-5}$  以下の p 値を示したのは染色体 1 番上の rs4659552, rs10802789, rs7551001、染色体 3 番上の rs9876612、染色体 9 番上の rs2148843、染色体 19 番上の rs2270028、染色体 20 番上の rs6082812 であった。染色体 1 番の 3 座は何れも CHRM3 (cholinergic receptor, muscarinic 3) 上に位置する。また染色体 3 番上の rs9876612 は SMAD7 に位置する。染色体 19 番上の rs2270028 は LOC100129935 上に位置していた。

### D. 考察

HP 感染、萎縮性胃炎に関する全ゲノム関連解析を実施した。全ゲノム有意な関連を認めた遺伝子座は認められなかった。また、示唆的有意なレベルの関連を示したのは萎縮性胃炎に関する NAV2 遺伝子上の rs1055543 のみであった。本遺伝子並びに遺伝子多型の人間における意義は明確ではなく、今後の更なる大規模なレベルでの検討が期待される。

HP 感染で認められた SHPK 上の rs222787 であるが、マクロファージの免疫応答に関連するとの報告もあるがその意義は明らかでは無い。

HP 感染での遺伝子座よりも萎縮性胃炎と  $10^{-5}$  以下の p 値を示す遺伝子多型は多かった。中でも染色体 1 番の CHRM3 はコリン受容体の一つである CHRM3 であり胃における萎縮との関連で挙がってきていることは興味深い。また染色体 3 番 SMAD7 上の rs9876612 も転写因子であり、萎縮あるいはその後の悪性への変化に関わっていることも考えられる。いずれにせよ、本研究結果のみで明確な答えを出すことは難しく、今後の大規模研究あるいはメタ解析等による検討が待たれる。

本研究は全ゲノム関連解析研究としては小～中規模で有り、その検出力には限界がある。

### E. 結論

本研究では、HP 感染、萎縮性胃炎に対して、全

ゲノムレベルでの有意な関連を示す遺伝子座は認められなかった。低p値を示す遺伝子座の中に、機能的な関連を示唆するものが認められており、更なる大規模な検討が臨まれる。特に萎縮性胃炎に対する遺伝子座が多く認められている事は、萎縮性胃炎の進展に関して分子標的による予防を検討するきっかけとなる可能性が否定できないと考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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* 2013;34:1510-1515.

##### 2. 学会発表

(特になし)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し

表1. ピロリ菌感染と背景要因

		H. pylori			
		陰性 n=550	%	陽性 n=367	%
性	男	266	48.4%	205	55.9%
	女	284	51.6%	162	44.1%
年齢	<=30	149	27.1%	29	7.9%
	31-40	137	24.9%	33	9.0%
	41-50	86	15.6%	63	17.2%
	51-60	72	13.1%	105	28.6%
	61-70	67	12.2%	94	25.6%
	71-	39	7.1%	43	11.7%
喫煙	PY<5	354	64.4%	206	56.1%
	5 <= PY <20	92	16.7%	64	17.4%
	20 <= PY <40	60	10.9%	43	11.7%
	PY >=40	44	8.0%	54	14.7%

表 2. 萎縮性胃炎の有無と背景要因

		萎縮性胃炎			
		陰性 n=657	%	陽性 n=259	%
性	男	346	52.7%	125	48.3%
	女	311	47.3%	134	51.7%
年齢	<=30	166	25.3%	12	4.6%
	31-40	160	24.4%	10	3.9%
	41-50	114	17.4%	35	13.5%
	51-60	102	15.5%	75	29.0%
	61-70	88	13.4%	73	28.2%
	71-	27	4.1%	54	20.8%
喫煙	PY<5	402	61.2%	157	60.6%
	5 <= PY <20	118	18.0%	38	14.7%
	20 <= PY <40	79	12.0%	24	9.3%
	PY >=40	58	8.8%	40	15.4%