

17-9 大腸がん等、増加しているがんの予防を目指した疫学研究

主任研究者 九州大学大学院医学研究院 古野 純典

研究成果の要旨

遺伝子多型と大腸腺腫に関する自衛官研究では、COX-2 の 3 つの遺伝子多型にもとづいて大腸腺腫リスクと関連する 2 つのハプロタイプが示された。喫煙関連の遺伝子多型については、CYP 1A1 変異型アレル 462Val を有し、NQO1 の変異型アレル 187Ser を持たない者で腺腫リスクの低下が見られた。国立がんセンターの研究では大腸腺腫 782 例と対照 738 例について、葉酸及び飲酒との相互作用に注目して、3 つの葉酸代謝関連酵素の遺伝子多型の解析をおこなった。葉酸が大腸腺腫の発生に予防的であることを示す知見が得られた。大腸粘膜組織の分子マーカーに関する研究では、細胞周期に関連する cyclin D1、PCNA およびアポトーシス促進因子である Bax の mRNA 発現が様々な生活習慣により影響を受けることが明らかになった。乳がん症例対照研究では、葉酸摂取及び葉酸代謝関連酵素の遺伝子多型との関連を検討し、閉経前及び閉経後乳がんのどちらにも葉酸が予防的であることを示す知見がえられた。子宮体がん症例対照研究では、子宮体がん増殖にかかわる MDM2 の発現を左右する遺伝子多型 T309G との関連が示された。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
古野 純典	九州大学大学院医学研究院 教授	大腸前がん病変の分子疫学的研究
岩崎 基	国立がんセンター 研究員	大腸腺腫の遺伝・環境要因の症例対照研究
松浦 成昭	大阪大学大学院医学系研究科 教授	大腸癌予防の代理指標となる分子マーカー確立の研究
松尾恵太郎	愛知県がんセンター研究所 研究員	乳がん発生要因の症例対照研究
加藤 聖子	九州大学生体防御医学研究所 講師	子宮体がん発生要因の症例対照研究
江口 英孝	埼玉医科大学医学部 准教授	子宮体がんの分子疫学研究

研究報告

1 研究目的

本研究の目的は、統合的な疫学研究により、わが国で増加している大腸がん、乳がんおよび子宮体がんの予防的要因を明確にすることである。大腸がんについては、前がん病変である大腸腺腫を研究対象とする。前がん病変の研究には、がんを対象とする場合より要因曝露からの期間がより短いことに起因する方法上の利点がある。従来から、高脂肪・低繊維の食事が大腸がんの危険因子

として重要視されているが、世界各地の疫学研究の結果は脂肪の影響について否定的であり、食物繊維との予防的関連も定かでない。乳がんについても脂肪摂取が危険因子として疑われているが、食事要因との関連については十分検討されていない。子宮体がんは、乳がんと同様にエストロゲンが強く関連するがんであるが、生活習慣要因についての研究は世界的にも少ない。

従来型の症例対照研究やコホート研究だけでは、がんの予防的要因を確定することは困難である。機能的な遺伝子多型と生活習慣要因の相互作用に焦点を当て、発が

ん分子マーカーを標的にすることにより、がん予防の分子メカニズムを踏まえた新たな知見が得られるものと期待される。

2 研究方法

古野らは、従来から構築している「自衛官研究」のデータベースを活用して、遺伝子多型と大腸腺腫の症例対照研究を継続した。このデータベースでは、1997年1月から2001年3月までの期間に福岡および熊本の自衛隊病院において退職前健康診断を受けた男性自衛官2454名の詳細な医学検査の結果と生活習慣要因についての情報が収集整理されている。この健康診断では全員を対象にして大腸内視鏡検査がおこなわれていることが特筆される。また、ほとんど全員から研究のために血液提供を受け、血漿とDNAが保管されている。組織学的に大腸腺腫と確認された者（症例455名）と全大腸内視鏡検査でポリープ病変を認めなかった者（対照1051名）である。シクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）の3つの遺伝子多型のハプロタイプ解析を試みた。さらに、タバコ煙中の発がん物質の代謝と関連する遺伝多型について系統的に検討した。CYP1A1のMspI多型とIle462Val、解毒化酵素GSTM1及びGSTT1多型、EPHX1のHis139Arg遺伝子多型とキノン体解毒酵素NQO1のPro187Ser遺伝子多型について検討した。

岩崎らは、国立がんセンターがん予防・検診研究センター検診受診者を対象に、遺伝・環境要因と大腸腺腫の関連を検討しているが、腺腫症例782名と対照738について、葉酸代謝関連酵素MTHFR、MTR及びMTRRの遺伝子多型との関連ならびにこれらの遺伝子多型と葉酸及びアルコールとの交互作用を検討した。

松浦らは、大腸腺腫予防試験で得られた大腸粘膜生検サンプルを材料にして、細胞周期に関連するcyclinD1、PCNAおよびアポトーシス促進因子であるBaxのmRNA発現量を測定し、喫煙、アルコール摂取を初めとする種々の生活習慣との間の関連性を検討した。

松尾らは、愛知がんセンターにおいて乳がんの症例対照研究を実施し、症例456例と対照912例を対象として葉酸摂取量及び葉酸代謝関連遺伝子多型との関連に注目して解析を進めた。加藤らは、九州大学病院と関連施設における患者を対象にした子宮体がんの症例対照研究を継続し、あわせて関連する遺伝子多型の解析を試みた。江口らは、子宮体がん症例対照研究における遺伝子多型の解析を支援する目的でホルマリン固定標本からの遺伝子多型解析技術の開発を目指した。

3 研究成果

古野らの研究では、COX-2の3つの遺伝子多型にもとづいて-1195G、-765G、8160Aアレルを有するハプロタイプが大腸腺腫リスクの軽度の増加と関連していることを示した。また、もう一つの-1195A、-765C、8160Aアレルを有するハプロタイプは、リスク減少と関連していた。喫煙関連の遺伝子多型については、いずれも単独では統計学的に有意な関連を示さなかったが、CYP1A1変異型アレル462Val（酵素活性高）を有し、NQO1の変異型アレル187Ser（酵素活性低）を持たない者で腺腫リスクの低下が見られた。

岩崎らの大腸腺腫症例対照研究では、MTHFR遺伝子多型（C677TとA1298C）に注目した検討で、C677T多型と飲酒との間、およびA1298C多型と葉酸摂取との間に交互作用を示唆する結果を得た。また、飲酒とMTR遺伝子多型との間に統計学的有意な交互作用を観察し、大腸腺腫の発生に葉酸が予防的な役割りを果たしていることを支持する知見が得られた。

松浦らの大腸粘膜分子マーカーの研究では、中性脂肪血清濃度とCyclinD1との正の関連、血中グルコース濃度とPCNA発現量との正の関連、アポトーシス関連分子Bax発現が動物性脂肪摂取と関連して減少していることなどが観察された。Bax、PCNA mRNAの発現レベルは、様々な生活習慣により影響を受けることが明らかになった。

松尾らの乳がん症例対照研究では、葉酸摂取が閉経前ならびに閉経後の乳がんに予防的であることが示された。また、葉酸摂取の結果を踏まえた上で、MTHFR C677Tの閉経前後における影響を考えると、閉経前乳がんは、DNA合成におけるエラーが主体で発生し、閉経後乳がんはDNAメチル化が主体に発生していることを示す知見が得られた。加藤らの子宮体がん症例対照研究では、症例34例と対照80例の予備的解析の結果、にんじん・ブロッコリー・緑葉の野菜などとの予防的関連が見られた。遺伝子多型解析研究のためには、子宮体がん85症例と対照群243例が集積された。子宮体がん増殖にかかわるMDM2の発現を左右する遺伝子多型T309Gとの関連を検討した結果、ホモ変異型での子宮体がんリスクの統計学的に有意な高まりが見られた。

4 倫理面への配慮

いずれの研究も、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」あるいは「臨床研究に関する倫理指針」にもとづいて各研究施設における審査を受けておこなわれた。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Kimura, Y., Kono, S., et al., Meat, fish and fat intake in relation to subsite-specific risk of colorectal cancer: The Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Sci.*, 98: 590-597, 2007.
2. Yoshida, D., Kono, S., et al., Colorectal polypectomy and risk of colorectal cancer by subsite: The Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 37: 597-602, 2007.
3. Yin, G., Kono, S., et al., Alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and colorectal cancer: The Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Sci.*, 98: 1248-1253, 2007.
4. Nanri, A., Kono, S., et al., Impact of C-reactive protein on disease risk and its relation to dietary factors: Literature review. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 8: 167-177, 2007.
5. Tao, H., Kono, S., et al., Association between genetic polymorphisms of the base excision repair gene MUTYH and increased colorectal cancer risk in a Japanese population. *Cancer Sci* 2008; 99: 355-360.
6. Ueda, N., Kono, S., et al., Genetic polymorphisms of cyclooxygenase-2 and colorectal adenomas: The Self Defense Forces Health Study. *Cancer Sci.*, 99: 576-581, 2008.
7. Fukumoto, J., Kono, S., et al., Adiponectin and colorectal adenomas: Self Defense Forces Health Study. *Cancer Sci.*, 2008 (in press).
8. Lee, K. J., Iwasaki, M., et al., Physical activity and risk of colorectal cancer in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based prospective Study. *Cancer Causes Control*, 18: 199-209, 2007.
9. Otani, T., Iwasaki, M., et al., Plasma C-peptide, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding proteins and risk of colorectal cancer in a nested case-control study: The Japan public health center-based prospective study. *Int. J. Cancer*, 120: 2007-2012, 2007.
10. Otani, T., Iwasaki, M., et al. Plasma vitamin D and risk of colorectal cancer: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Br. J. Cancer.*, 97: 446-451, 2007.
11. Lee, K. J., Iwasaki, M., et al., Coffee consumption and risk of colorectal cancer in a population-based prospective cohort of Japanese men and women. *Int. J. Cancer*, 121: 1312-1318, 2007.
12. Ishihara, J., Iwasaki, M., et al., Low intake of vitamin B-6 is associated with increased risk of colorectal cancer in Japanese men. *J. Nutr.*, 137: 1808-1814, 2007.
13. Otani, T., Iwasaki, M., et al., Plasma folate and risk of colorectal cancer in a nested case-control study: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Cancer Causes Control*, 19: 67-74, 2008.
14. Iwasaki, M., et al., Plasma isoflavone level and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: a nested case-control study. *J. Clin. Oncol.*, 2008 (in press).
15. Tsujimoto, M., Matsuura, N., et al., One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin. Cancer Res.*, 13: 4807-4816, 2007.
16. Ngan, C. Y., Matsuura, N., et al., Quantitative evaluation of vimentin expression in tumour stroma of colorectal cancer. *Br. J. Cancer*, 96: 986-992, 2007.
17. Tsujino, T., Matsuura, N., et al., Stromal myofibroblasts predict disease recurrence for colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.*, 13: 2082-2090, 2007.
18. Hamada, Y., Matsuura, N., et al., Synthetic osteopontin-derived peptide SVVYGLR can induce neovascularization in artificial bone marrow scaffold biomaterials. *Dent. Mater. J.*, 26: 487-492, 2007.
19. Ngan, C. Y., Matsuura, N., et al., Oxaliplatin induces mitotic catastrophe and apoptosis in esophageal cancer cells. *Cancer Sci.*, 99: 129-139, 2008.
20. Komori, T., Matsuura, N., et al., Gene expression of colorectal cancer: Preoperative genetic diagnosis using endoscopic biopsies. *Int. J. Oncol.*, 32: 367-375, 2008.
21. Ezumi, K., Matsuura, N., et al., Aberrant expression of connexin 26 is associated with lung metastasis of colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.*, 14: 677-684, 2008.
22. Hirose, K., Matsuo, K., et al., Dietary patterns and the risk of breast cancer in Japanese women. *Cancer Sci.*, 98: 1431-1438, 2007.

23. Kuriki, K., Matsuo, K., et al., Breast cancer risk and erythrocyte compositions of n-3 highly unsaturated fatty acids in Japanese. *Int. J. Cancer*, 121: 377-385, 2007.
24. Suzuki, T., Matsuo, K., et al., One-carbon metabolism-related gene polymorphisms and risk of head and neck squamous cell carcinoma: case-control study. *Cancer Sci.*, 98: 1439-1446, 2007.
25. Hiraki, K., Matsuo, K., et al., Gene-gene and gene-environment interactions between alcohol drinking habit and polymorphisms in alcohol-metabolizing enzyme genes and the risk of head and neck cancer in Japan. *Cancer Sci.*, 98: 1087-1091, 2007.
26. Suzuki, T., Matsuo, K., et al., Impact of one-carbon metabolism-related gene polymorphisms on risk of lung cancer in Japan: a case-control study. *Carcinogenesis*, 28: 1718-1725, 2007.
27. Suzuki, T., Matsuo, K., et al., One-carbon metabolism-related gene polymorphisms and risk of breast cancer. *Carcinogenesis*, 2008 (in press).
28. Furue, H., Matsuo, K., et al., Decreased risk of colorectal cancer with the high Natural-Killer (NK)-cell activity NKG2D genotype in Japanese. *Carcinogenesis*, 2008 (in press).
29. Kato, K., et al., Characterization of side population cells in human normal endometrium. *Human Reproduction*, 22: 1214-1223, 2007.
30. Suga, S., Kato, K., et al., An inhibitory effect on cell proliferation by blockage of the MAPK / Estrogen Receptor / MDM2 signal pathway in gynecologic cancer. *Gynecol. Oncol.*, 105: 341-50, 2007.
31. Yamayoshi, A., Kato, K., et al., Specific apoptosis induction in HPV-positive cervical carcinoma cells by photodynamic antisense regulation Oligonucleotides, 17: 66-79, 2007.
32. Asanoma, K., Kato, K., et al., HOP/NECC1, a novel regulator of mouse trophoblast differentiation. *J. Biol. Chem.*, 17: 24065-74, 2007.
33. Takahashi, K., Eguchi, H., et al., The presence of BRAF point mutation in adult papillary thyroid carcinomas from atomic bomb survivors correlates with radiation dose. *Mol. Carcinog.*, 46: 242-248, 2007.
34. Sogon, T., Eguchi, H., et al., Demethylation of promoter C region of estrogen receptor α gene is correlated with its enhanced expression in estrogen-ablation resistant MCF-7 cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 105: 106-114, 2007.
35. Yano, M., Eguchi, H., et al., Prognosis in patients with hepatocellular carcinoma correlates to mutations of p53 and/or hMSH2 genes. *Eur. J. Cancer*, 43: 1092-1100, 2007.
36. Takizawa, T., Eguchi, H., et al., Histochemistry for placenta research: theory and application. *J. Nippon Med. Sch.* 74: 268-273, 2007.
37. Hamajima, N., Eguchi, H., et al., The Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study (J-MICC Study) to detect gene-environment interactions for cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 8: 317-323, 2007.
38. Nakachi, K., Eguchi, H., et al., Sixty years of follow-up of Hiroshima and Nagasaki survivors-current progress in molecular epidemiology studies. *Mutat. Res. Rev.*, 2008 (in press).