

膵臓がん発生の要因： 環境要因とInsulin-like Growth Factor-1 遺伝子型との関連性

愛知県がんセンター研究所
所長 田島 和雄

(共同研究者)

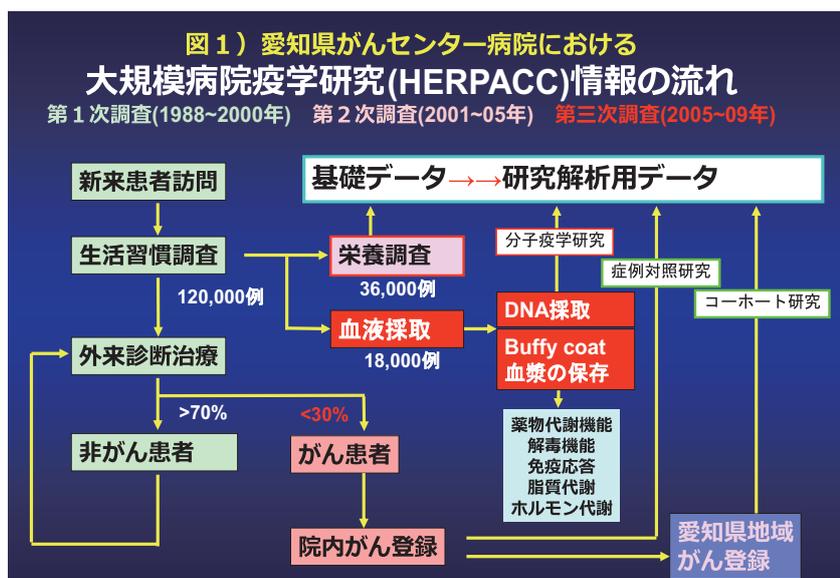
愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 室長 松尾 恵太郎

はじめに

膵臓がんは難治性の悪性疾患であり、予防の価値が非常に高い疾病である。しかしながら、既存の疫学検討のみでは予防につながる十分な知見を得るに至っていない。本研究課題では各種臓器の腫瘍増殖に関連があることが知られる Insulin-like Growth Factor-1 の遺伝子を分子疫学的に検討することにより、本邦では初めての試みである膵臓がん予防につながる情報を構築するための環境要因と遺伝的要因の交互作用に関する情報構築を目的とする。

研究方法と結果

私たちは約20年前（1988年）から、がん専門病院を背景とした大規模な病院疫学研究（HERPACC研究）を確立し、各部位のがんの生活習慣に関連した危険要因や防禦要因を探索し、国民のがん予防対策に資する情報を構築してきた（図1）。今回は本研究計画を基盤としており、症例対照研究による対象疾患である膵臓がんの遺伝的要因を含む各種要因のリスク評



価である (文献1参照)。研究対象者は2001年から2005年に愛知県がんセンター中央病院を初めて訪問した患者で、症例群は病理組織学的に膵臓がんと診断された176例 (男120例)、比較対照群は各症例と性、年齢、初診時期をマッチさせた8倍の非がん患者群1,402例である。

膵臓がんに関連する主な生活習慣要因として病院疫学研究により調査してきた、1) 初診時と20代時のBMI (体重kg / 身長mの2乗)、2) 累積喫煙歴、3) 飲酒歴、4) 糖尿病歴 (自己申告)、5) 膵臓がん家族歴 (親と同胞)、などを用いた。(表1)

表1. 本研究における症例群と比較対照群の性、年齢、生活習慣などの特性比較

	Cases (%) n=176	Controls (%) n=1402	p-values *
Age			0.988
<40	10 (5.68)	73 (5.21)	
≥40 but <50	19 (10.80)	143 (10.20)	
≥50 but <60	59 (33.52)	462 (32.95)	
≥60 but <70	55 (31.25)	466 (33.24)	
≥70	33 (18.75)	258 (18.40)	
Sex			0.067
Male	120 (68.18)	1046 (74.64)	
Female	56 (31.82)	356 (25.39)	
BMI [†] at age 20 years (kg/m ²)			0.014
<18.5	14 (7.95)	165 (11.77)	
≥18.5 but <22.5	109 (61.93)	935 (66.69)	
≥22.5 but <25	36 (20.45)	219 (15.62)	
≥25 but <27.5	11 (6.25)	69 (4.92)	
≥27.5	6 (3.41)	14 (1.00)	
Current BMI [†] (kg/m ²)			0.009
<18.5	15 (8.52)	59 (4.21)	
≥18.5 but <22.5	81 (46.02)	539 (38.45)	
≥22.5 but <25	42 (23.86)	465 (33.17)	
≥25 but <27.5	24 (13.64)	231 (16.48)	
≥27.5	14 (7.95)	108 (7.70)	
Cigarette pack-years			0.010
<5	67 (38.07)	619 (44.15)	
≥5 but <20	20 (11.36)	196 (13.98)	
≥20 but <40	33 (18.75)	297 (21.18)	
≥40	56 (31.82)	290 (20.68)	
Drinking, g ethanol/day			0.464
None	54 (30.68)	473 (33.74)	
<23	50 (28.41)	412 (29.39)	
≥23 but <46	41 (23.30)	330 (23.54)	
≥46	31 (17.61)	187 (13.34)	
History of diabetes mellitus			<0.001
Yes	35 (19.89)	108 (7.70)	
No	141 (80.11)	1294 (92.30)	
Family history of pancreatic cancer			0.727
Yes	8 (4.55)	56 (3.99)	
No	168 (95.45)	1346 (96.01)	

[†] BMI : body mass index. * Chi-squared test

また、遺伝的要因としてIGF-1の遺伝子多型群より、連鎖不平衡に関する冗長性を排除でき、しかも対立遺伝子の少ない方のアレル頻度が閾値以上の10遺伝子座（rs5742714、rs6214、rs4764887、rs5742612など）をtagSNPとして用い、TaqMan法により遺伝子型を検討した。遺伝子多型の検索は各患者から採取した血液のBuffy coatから抽出したDNAを用いた。すべての生物統計学的解析は統計ソフトStata version 12を用い、Unconditional logistic modelによりオッズ比、カイ2乗値、95%信頼限界などを算出し、統計学的有意性はp値(<0.05)によるものとする。また各遺伝子の連鎖不平衡についてはlinkage disequilibrium coefficientsにより、また、Hardy-Weinberg Equilibrium(HWE)はカイ2乗値により、それぞれ評価した。

今回の研究により、膵臓がんの発病要因としてすでに指摘されてきた肥満、喫煙習慣、飲酒習慣、糖尿病の既往歴、膵臓がんの家族歴などを生活習慣要因として確認のための検討をした。また、IGF-1の遺伝子の多型のみによる膵臓がんのリスク上昇は見られなかった。肥満の指標であるBMIとIGF-1遺伝子の交互作用についてさらに詳細に検討した。他の生活習慣要因を調整した解析により、20歳時、および現在のBMIが25以上の対象者ではrs5742714、rs6214、rs4764887、rs5742612の多型によるCGGTハプロタイプが、その他のハプロタイプに比べて、約2倍のリスク上昇を示した。(表2)

表2. IGF-1遺伝子のハプロタイプCGGT[†]による膵臓がんのリスクの比較

Haplotype [†]	Overall	Former BMI (at age 20)		Current BMI	
	Adjusted [§] OR	Adjusted ^{**} OR		Adjusted ^{§§} OR	Adjusted ^{§§} OR
All subjects		BMI<25	BMI≥25	BMI<25	BMI≥25
(cases/controls)		(cases/controls:	(cases/controls:	(cases/controls:	(cases/controls:
	176/1402)	159/1319)	17/83)	138/1063)	38/339)
Other haplotypes ^{**}	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)
Haplotype CGGT [†]	1.01 (0.77 - 1.33)	0.91 (0.68 - 1.22)	2.34 (1.05 - 5.23)	0.83 (0.60 - 1.15)	1.78 (1.07 - 2.98)

[†]Only haplotypes with frequencies > 0.01 were examined.

[†]Haplotype CGGT: IGF-1 SNPs at rs5742714, rs6214, rs4764887, and rs5742612.

[§]Multivariable adjustment by age, sex, BMI at age 20 years, current BMI, smoking status, drinking habit, diabetes mellitus, and family history of pancreatic cancer

^{**}Other haplotypes: except haplotype CGGT

^{**}Multivariable adjustment by age, sex, diabetes mellitus, current BMI, drinking habit, family history of pancreatic cancer, and smoking status

^{§§}Multivariable adjustment by age, sex, diabetes mellitus, BMI at age 20, drinking habit, family history of pancreatic cancer, and smoking status

考 察

最新のがん統計情報によると、日本人の膵臓がんの罹患数は14,000人を越え、そのうち約9割が5年以内に死亡すると推定される。治療の劇的な改善が未だ得られない現状において、膵臓がんの予防は今後のがん対策の中で重要な懸案事項の一つである。膵臓がんに対する疫学研究は数多く実施されてきたが、明確な原因が見つからない原因の一つに環境要因が

遺伝的に修飾される遺伝子環境要因相互作用が検討されていなかったことがある。本課題のような研究を進めていくことは、今後のオーダーメイド予防を考える上で不可欠と考える。

私たちはすでに日本人集団における胃がんとIGF-1の遺伝子多型に関する同様の研究結果を報告してきた^(文献2参照)。胃がんにおいては生活習慣要因を調整しても特殊なloci(rs1520220、rs4764887など)の多型が単独に胃がんの危険度を高めていた。今回の膵臓がんの解析によると遺伝子多型単独ではリスクの上昇は観察されなかったが、肥満の指標となるBMI高値群において、特定のハプロタイプで膵臓がんリスクの上昇が見られた。この事はIGF-1遺伝子が、肥満との間に遺伝子環境相互作用を持つことを示し、肥満者においてIGF-1遺伝子に由来する膵臓がんリスクの変動が見られることが期待される。研究の規模等の制限事項より、今回の研究結果のみで、IGF-1遺伝子多型と肥満による膵臓がんのリスクの関係を確定することはできないが、再現性の検討をする価値のある結果である。

今回の研究の方法論に関して、考慮すべき点を列挙する。第一に、比較対照群が病院受診者であり必ずしも一般市民を代表しているとは言えない。しかし、膵臓がん患者群と非がん対照群の内部比較として十分に意義はある。生活習慣に関して、私たちはすでに比較対照群と一般市民との比較研究を行い、病院初診患者の非がん患者群を用いた比較対照群としての妥当性を検討してきた。遺伝子多型に関しては既報とほぼ変わらないアレル頻度が認められている。第二に、症例対照研究の一般的限界として、生活習慣要因のデータ収集方法は思い出し法によるバイアスがあることは否めない。が、本研究で検討するBMI、特に20歳代のBMIは比較的この影響が少ないものである。遺伝子多型に関してはこのバイアスは全く無視可能である。第三に、IGF-1遺伝子のアレルの選択はHapMapの情報に基づいており、HWE不一致の多型を除外しているため、IGF-1遺伝子座全てを網羅できていない可能性が考えられる。第四に、研究対象症例数が少ないので検出力も低く、日本人集団であることの限界も否めない。これらの点を考慮した上で研究結果を解釈する必要がある。

しかしながら、上記の点を加味したとしても、今回の研究結果は肥満防止による膵臓がんのオーダーメイド予防の重要性を示唆する疫学的情報として価値あるものと考え、さらに本研究に関連した膵臓がんの遺伝的要因探索のための研究を実施していく^(文献3参照)。

要 約

私たちはIGF-1遺伝子多型が日本人集団の肥満者における膵臓がんのリスク上昇に関連していることを明らかにした。この結果は、体内におけるIGF-1の血清濃度が肥満による膵臓がんの危険度を高める機序を説明する一つの知見になり得ると考える。さらに、大規模コホート研究によりこのような知見が解明されればIGF-1の遺伝子多型が膵臓がんのリスク上昇に及ぼす機序が明らかになっていくものと考えられる。

文 献

1. Nakao M, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Mizuno N, Yatabe Y, Yamamo K, Ueda R, Tajima K, Tanaka H, Matsuo K: Interaction between IGF-1 polymorphisms and overweight for the risk of pancreatic cancer in Japanese. *Int J Mol Epidemiol Genet*, 2: 354-366, 2011.
2. Ennishi D, Shitara K, Ito H, Hosono S, Watanabe M, Ito S, Sawaki A, Yatabe Y, Yamao K, Tajima K, Tanimoto M, Tanaka H, Hamajima N, Matsuo K: Association between insulin-like growth factor-1 polymorphisms and stomach cancer risk in a Japanese population. *Cancer Sci*, 102: 2231-2235, 2011.
3. Nakao, M, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Mizuno N, Sato S, Yatabe Y, Yamao K, Ueda R, Tajima K, Tanaka H, Matsuo K: Selected polymorphisms of base excision repair genes and pancreatic cancer risk in Japanese. *J Epidemiol*, in press, 2012.