

千葉利根川水系におけるがんの高罹患率の原因究明

千葉県がんセンター研究所

主席研究員 中村 洋子

(共同研究者)

千葉県がんセンター研究所

所長 永瀬 浩喜

千葉県がんセンター研究所

部長 三上 春夫

千葉県がんセンター研究所

主任上席研究員 高山 喜美子

千葉県がんセンター研究所

研究員 丸 喜明

はじめに

千葉県ではがんの実態を把握するために、全国に先駆け全県レベルでがん登録に取り組み、がんの罹患率や死亡率の調査を行った。この中で、利根川水系に消化器がんの集積が認められた。これには利根川流域での醤油文化、飲水や食生活の関与が示唆された。一方で、利根川は、歴史的に物資の運搬に活用され水系に沿った集団の移動が行われた。もちろん我孫子市、柏市は、常磐線沿線で首都圏からの人口流入がより激しい地域でもある。

本研究では、この利根川水系のがん感受性（がんになりやすい）集団が遺伝的にがんの感受性を保持しており、このヒトの流れががん罹患率の上昇につながっている可能性を追求するために行う。

我々は、2006年から日本多施設共同コホート研究（J-MICC Study）に参加し、千葉県印西市、我孫子市、柏市において、個人の体質とがんに罹患した県民との関係を調査している。この追跡調査は、遺伝子の解析を含めた分子疫学コホートと健康増進および健康診断の受診率を向上させ、がんを予防する啓発運動として進めているものである。これまでに8年間で約8,100人の血液検体が集まっている。

本研究では、これら血液検体のうち、がんに罹患した人およびがんの発症を認めていない人の血液検体から抽出したDNAを用いてがん関連遺伝子多型解析を行い、がんに関連した遺伝子の変異を見出し、その遺伝子とがん発症との関係および地域差によるがん罹患率等の検討を行うことで、がんの予防に繋げることを目的とした。

結 果

J-MICC コホート研究により収集した血液検体で、後にがんに罹患した人（リスクグループ）の血液DNAを用いて、409のがん関連遺伝子の全エクソン配列解析を行った。がん種とし

ては胃がん、40検体、大腸がん、43検体、乳がん、40検体、前立腺がん、28検体について解析を行った。対照群として、8年間の経過の中で、70歳以上になってもがんの罹患および家族歴がない人（非リスクグループ）、33人の健常者の血液DNAを解析した。

その結果、リスクグループは非リスクグループに比べ、より多くの報告されていない遺伝子多型が検出された。さらに、4つのがんに共通して認められたnon-synonymousな遺伝子多型は57箇所であった。

考 察

同定されたがん発症群に集積した遺伝子多型は、アミノ酸の変化により遺伝子のタンパク構造に影響を与え、タンパク質の機能を変えることが考えられ、この地域でのがん罹患感受性に影響を及ぼす可能性が示唆された。57箇所の多型は、リスク群に共通して存在する可能性が高いものであり、地域内に集積した新規を含む多型が利根川水系領域に集積している可能性が示唆された。何らかの機能を有する可能性の高いアミノ酸変化を伴う多型がこの地域でのがんの罹患率の高さに影響している可能性が考えられた。

さらに研究を進めることで、実際にがんリスクと関係する遺伝子多型をもしくはその組み合わせを同定し、今後この地域におけるがん予防に役立てていきたい。さらに同様の多型が他の国内外の地域に集積し、がんリスクに影響していないかを例えば、アメリカで行われているPrecision Medicine Initiativeにおける100万人のゲノム解析データを解析することで確認していくことが出来るのではないかと考察する。

要 約

1000ドルゲノムプロジェクトの進行に合わせて、超マルチプレックスPCR技術と半導体シーケンス技術を応用することで、より少ないDNAサンプルで、400以上の主ながん関連遺伝子の配列情報を短時間で解析できる比較的安価なゲノムシーケンスプラットフォームが形成されている。

我々は、この Ion Ampli SeqとComprehensive Cancer Panel (CCP) を使用し、Ion Torrent PGM半導体シーケンサー解析をゲノムコホート研究に応用した。日本多施設共同コホート研究において、千葉県では、2006年より約8,100人の健常者に参加いただき、現在、二次調査を進めている。コホート調査で収集した血液検体で、比較的早期にがんを発症したリスクグループ及び70歳以上になっても、がんの発症を認めていない非リスクグループの血液について、CCPを用い、がん関連遺伝子409個の全エクソン部分のゲノム配列解析を行った。現在までに、がんを発症したリスクグループ、胃がん40症例、大腸がん43症例、乳がん40症例、前立腺がん28症例と70歳以上になっても、がんの発症を認めていない非リスクグループ33症例（がんの家族歴無し）の配列データを比較した。

その結果、リスクグループは非リスクグループに比べ、より多くの報告されていない遺伝子多型が検出された。さらに4つのがんに共通して認められたnon-synonymousな遺伝子多型は57箇所であった。これらは、アミノ酸の変化により遺伝子のタンパク構造や機能に影響を与えることが考えられ、がん罹患感受性に影響を及ぼす可能性が示唆される。57箇所の多型は、リスク群に共通して存在する可能性が高いものであり、地域内に集積した新規を含む多型が利根川水系領域に集積している可能性が示唆された。何らかの機能を有する可能性の高いアミノ酸変化を伴う多型がこの地域でのがんの罹患率の高さに影響している可能性が考えられる。一度に、多くのがん関連遺伝子のエクソームを解析する方法は、がんリスク集団と非リスク集団のゲノム解析によるリスク因子の同定にも応用でき、がんの予防、検診への受診勧誘、早期がん発見率の向上など広くがん予防対策に利用できるものと期待される。

文 献

学会発表

1. 中村洋子、丸 喜明、巽 康年、横井左奈、大平美紀、中村友紀、高山喜美子、稲田潤子、永瀬浩喜、三上春夫 Analysis of cancer risk-associated genetic variations by using semiconductor-based next-gen sequencings in J-MICC study 第74回日本癌学会学術総会 2015.10.10. 名古屋国際会議場
2. 中村洋子、丸 喜明、巽 康年、横井左奈、大平美紀、中村友紀、高山喜美子、稲田潤子、田中尚武、山本尚人、鍋谷圭宏、滝口伸浩、植田健、片山稔、永瀬浩喜、三上春夫 半導体次世代シーケンサーによるリスク集団特異的がん関連遺伝子多型解析 日本人類遺伝学会第60回大会 2015.10.16. 京王プラザホテル
3. 中村洋子、丸 喜明、巽 康年、横井左奈、大平美紀、中村友紀、高山喜美子、稲田潤子、永瀬浩喜、三上春夫 半導体次世代シーケンサーによるリスク集団特異的がん関連遺伝子多型解析 第53回日本癌治療学会学術集会 2015.10.29. 国立京都国際会館 JSC0 第50巻第1号、p135