

# 16-11 気道食道領域がんのリスクとアルコール代謝酵素との関連性とその臨床評価に関する研究

主任研究者 国立がんセンター東病院 武藤 学

## 研究成果の要旨

半世紀以上も前から、飲酒は頭頸部および食道における発癌の危険因子とされてきたが、これらの癌の予防・早期発見に関する研究が積極的に行われたことはない。症例対照研究(12-12)において、アルデヒド脱水素酵素2型(ALDH2)欠損の有無と飲酒喫煙食習慣に基づく各因子別の食道癌オッズ比を明らかにし、アルコール関連発癌では体内のアセトアルデヒド蓄積が発癌のリスクと考えられた。そこで、アセトアルデヒドによるDNA損傷を血液中のDNAアダクト測定にて検討すると、アセトアルデヒドが誘発するDNA損傷のうちN<sup>2</sup>-ethyl-dG、 $\alpha$ S-Me- $\gamma$ -OH-PdG、 $\alpha$ R-Me- $\gamma$ -OH-PdGのレベルは、いずれもALDH2型のヘテロ欠損者(ALDH2\*1/2\*2型)において正常者(ALDH2\*1/2\*1型)よりも有意に高いことがあきらかになった。食道癌と飲酒の関連性、とくにフラッシング反応を引き起こすALDH2欠損者に食道癌発生が多いことがあきらかにされ、内視鏡的治療(EMR)で根治ができる食道癌症例がふえていることが予想される。一方、発癌母地である臓器そのものが温存されるため経過中に多発癌の発生が起き患者のQOLや予後を左右することも懸念される。本研究班では、アルコール多飲が頭頸部および食道の多重癌のリスクであることも明らかにしたが、治療後の生活習慣の変化(禁酒や飲酒継続後)による多重癌発生のリスクの変化については不明である。そこで、食道癌EMR後の多重癌の発生の危険因子と禁酒の効果を科学的に検討するために多施設共同のコホート研究を平成17年9月より開始した。

## 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
武藤 学	国立がんセンター東病院 外来部 消化管科医長	アルコール代謝酵素の遺伝子多型と Field cancerization 現象の関連
横山 顕	独立行政法人国立病院機構 久里浜アルコール症センター 臨床研究部長	MCV とフラッシング質問紙に基づいた食道がんリスク評価
井垣 弘康	国立がんセンター中央病院 特殊病棟 医員	アルコール代謝酵素の遺伝子多型と食道がんリスク評価
松田 知成	京都大学 大学院地球環境学 環境調和型産業論分野 助教授	アルデヒドDNAアダクト生成と発がんリスクの評価
志賀 清人	東北大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師	アルコール代謝酵素の遺伝子多型に関連した特異的 p53 遺伝子変異
清水 勇一	北海道大学病院 光学医療診療部 助手	食道に見られる多発ヨード不染帯の臨床的意義の解析

総合研究報告

1 研究目的

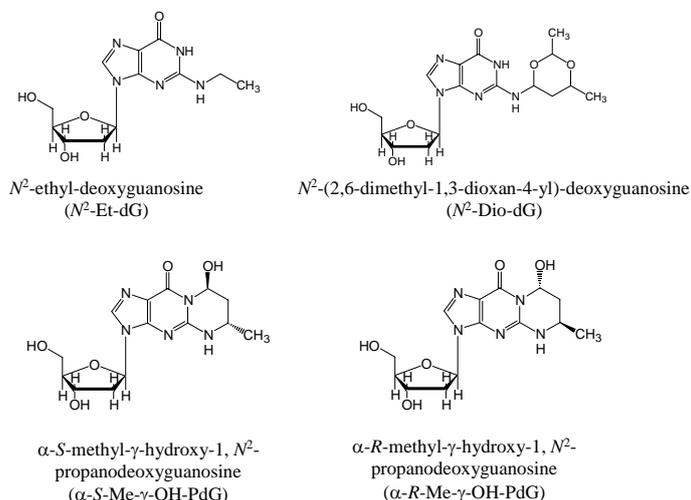
半世紀以上も前から、飲酒は頭頸部および食道における発癌の危険因子とされてきた。しかしながら、これらの癌の予防・早期発見に関する研究が積極的に行われたことはない。頭頸部および食道は、咀嚼・呼吸・嚥下・発声など人間が生活する上で必要な重要な機能を担っており、ひとたびこの領域に癌が発生すればそれらの機能を損なうことが多い。また、頭頸部癌や食道癌は早期発見が困難でかつ予後不良ないわゆる難治癌であるため、予防・早期発見ができれば患者の予後およびQOLの向上につながることを期待される。

これまでの研究(12-12 含む)のなかで、アルコールに関連した発癌には、アルコール自体ではなくアルコール代謝酵素の遺伝子多型が頭頸部癌と食道癌のリスクに大きく関与することをあきらかにしてきた。すなわち飲酒における体質の違いが大きく発癌リスクに関わることが分かったのである。本研究では、これまで明らかにされてきたアルコール関連発癌の究極のメカニズムを明らかにし、頭頸部および食道における癌の予防そして早期発見に貢献することを目的とし、以下の検討を行った。

1) アセトアルデヒドは、DNA と反応して、N<sup>2</sup>-ethyl-2'-deoxyguanosine (N<sup>2</sup>-Et-dG)、 $\alpha$ -S-and  $\alpha$ -R-methyl- $\gamma$ -hydroxy-1, N<sup>2</sup>-propano-2'-deoxyguanosine ( $\alpha$ -S-Me- $\gamma$ -OH-PdG and  $\alpha$ -R-Me- $\gamma$ -OH-PdG)、N<sup>2</sup>-(2,6-Dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-deoxyguanosine (N<sup>2</sup>-Dio-dG) などのDNA損傷を引き起こす(図1)。また、哺乳類細胞に姉妹染色分体間交換、染色体異常、DNAクロスリンク、DNA-タンパク-クロスリンク、hprt 遺伝子突然変異を誘導する。また、アセトアルデヒドの吸入曝露はマウスに鼻腔・気道内に扁平上皮癌を誘発する。これらの結果は全て、

アセトアルデヒドが発がんイニシエーターとして作用することを示唆しているため、生体内におけるALDH2の遺伝子多型別のアセトアルデヒドによるDNA損傷のレベルを検討する。

図1 アセトアルデヒドが誘発するDNA損傷

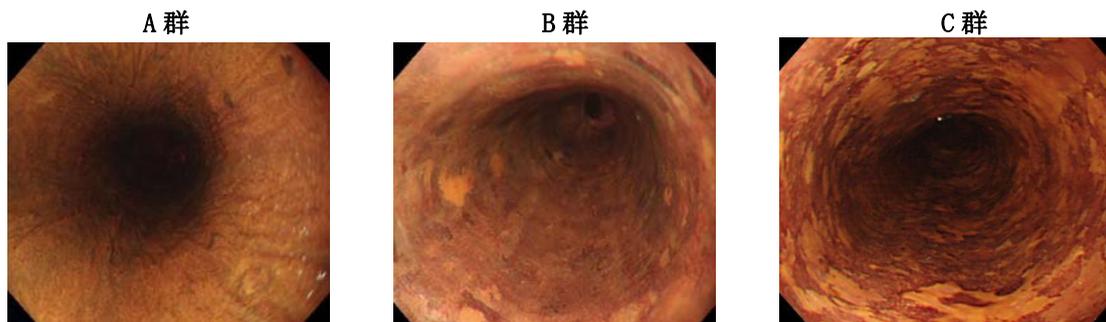


2) 食道癌はEMRで根治ができる症例がふえている反面、発癌母地である臓器そのものが温存されるため経過中に多重癌の発生が起き患者のQOLや予後を左右する。EMRを行った食道早期癌症例を対象に、食道背景粘膜にみられるヨード不染帯をバイオマーカーとして、頭頸部と食道に発生する多重癌の危険因子と飲酒との関連性そして多重癌発生までの期間を、多施設共同コホート研究として検討する。

【ヨード不染帯の程度のカテゴリ】

- A群：あきらかなヨード不染帯なし。
- B群：A群にもC群にも属さないもの。
- C群：背景食道粘膜のヨード不染帯の程度をもっともよく反映する画面においてヨード不染帯が10個以上存在するもの。

<食道粘膜のヨード不染帯の程度に基づく分類(内視鏡写真)>



2 研究方法

- 1) 久里浜アルコール症センターのアルコール依存症患者で非癌患者 44 名から血液を採取した。血液から、DNA を精製し、LC/MS/MS を用いて、アセトアルデヒドが誘発する DNA 付加体の定量を行った。
- 2) 対象症例は、食道癌初回 EMR 例で、登録時に背景食道粘膜に見られるヨード不染帯の程度を、「ヨード不染帯なし」「大小不同ヨード多発不染帯」「その中間」の 3 群にわけて登録する。主エンドポイントは、「ヨード不染帯の程度別にみた累積食道内多発癌発生率」とした。アルコール代謝酵素の遺伝子型はフラッシング簡易質問紙法にて代用判定する。全対

象例に禁酒・禁煙指導を行った後に 6 ヶ月ごとの内視鏡による経過観察と飲酒・喫煙の状況確認ならびに採血による MCV と  $\gamma$  GTP 測定を行う。予定登録数 330 人を、試験開始後から 3 年間で集積する。

3 研究成果

- 1) ALDH2 正常型 (ALDH2\*1/2\*1) および ALDH2 欠損型 (ALDH2\*1/2\*2) の年齢、飲酒量、喫煙量には有意差はなかった (表 1)。DNA 付加体量は、ALDH2\*1/2\*1 型と、ALDH2\*1/2\*2 型で有意差が認められ、N<sup>2</sup>-Et-dG,  $\alpha$  S-Me- $\gamma$ -OH-PdG,  $\alpha$  R-Me- $\gamma$ -OH-PdG のレベルは、ALDH2\*1/2\*2 型が有意に高かった (図 2)

表 1 Genotype, age, and drinking and smoking habits of 44 Japanese alcoholics.

ALDH2 genotype	n	Age (Years)	Ethanol (g/day)	Duration of Drinking (years)	Cigarettes (no./day)
2*1/2*1	19	52 ± 11	130 ± 54	26 ± 13	22 ± 13
2*1/2*2	25	51 ± 11	105 ± 59	24 ± 12	24 ± 15

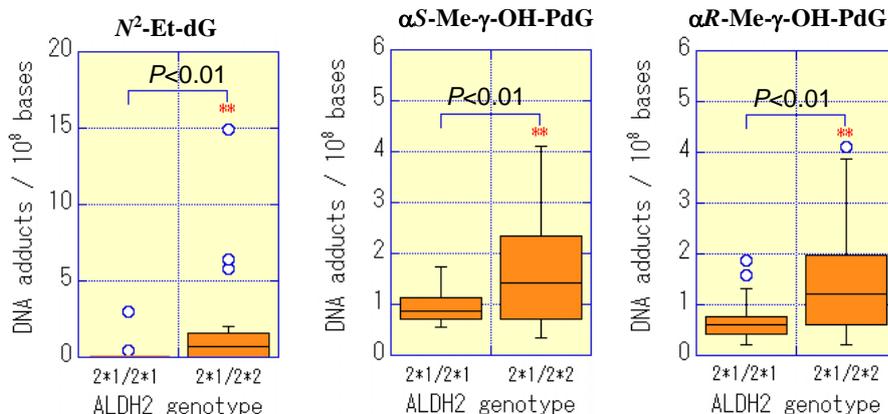


図 2 アルコール依存症患者の血液 DNA 中の DNA 付加体解析結果

- 2) 平成 17 年 7 月に国立がんセンターの倫理審査委員会での承認が得られ、平成 17 年 9 月より上記多施設共同前向きコホート試験を開始した。参加施設は 11 施設 (国立がんセンター中央および東病院、北海道大学病院、東北大学病院、国立病院機構久里浜アルコール症センター、川崎市立川崎病院、昭和大学病院、北里大学病院、大阪医療センター、静岡県立がんセンター、熊本地域医療センター) で、各施設の倫理審査委員会の承認が済み、平成 17 年 3 月現在で 23 例の症例が登録されている。

4 倫理面への配慮

本研究で実施する試験に関わるすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って本試験を実施し、被験者の人権保護に努める。インフォームドコンセントは、各参加施設の倫理審査委員会の承認を得た試験の同意説明文書を被験者本人に渡し、試験の内容を口頭で詳しく説明したうえで、被験者本人より同意への署名を取得する。登録は個人情報外部に漏洩しないよう厳重に管理する。遺伝子解析に関しては、文部科学省、厚生労働省、経済産業省合同による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。