

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研究では、胆汁酸生成酵素 CYP7A1 遺伝子多型の研究結果から胆汁酸が右側結腸の発がんに関与していることを示す知見が得られた。一方、葉酸代謝酵素 MTHFR やアルコール関連代謝酵素 ALDH2 の遺伝子多型との関連は見られなかった。国立がんセンターの研究では血清中性脂肪が大腸腺腫と強く関連していることが観察された。メタボリック症候群の背景要因が大腸発がんに関与していることを示すものである。HNPCC に対する熟成ニンニクエキスによる腺腫予防介入試験は順調に進められ、研究参加者は 71 名に増えた。大腸粘膜組織の分子マーカーに関する研究では、cyclin D1 や Bax の mRNA 発現と生活習慣要因との関連が見られた。乳がん症例対照研究では、閉経前乳がんに対して大豆製品あるいはイソフラボン摂取量が予防的であることを示す結果が得られた。また、子宮体がん症例対照研究の実施計画を作成し、研究を開始した。消化管粘膜免疫機構で特異な働きをしている TCR $\gamma\delta$ 陽性 T 細胞が大腸がんの発生・進展を抑制することを示す知見を得た。

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
大谷 哲也	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
石川 秀樹	健康保険連合会大阪中央病院 部長	HNPCCおける発がん予防試験
松浦 成昭	大阪大学大学院医学系研究科 教授	大腸がん予防の代理指標となる分子マーカー確立の研究
広瀬かおる	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
野崎 雅裕	九州大学大学院医学研究院 助教授	子宮体がん発生要因の症例対照研究
松田 俊二	国立病院機構愛媛病院 医長	大腸癌・肺癌の発生・進展と粘膜免疫機構との関係に関する研究

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。ゲノム情報を活用し、発がん関連分子を標的にすることで、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。前がん病変を標的にした介入試験は予防的要因を確定できる点で価値が高い。この点を勘案して、大腸腺腫予防介入試験を実施する。

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おこなった。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。腺腫症例は約450名、症例は約1000名であった。葉酸代謝酵素MTHFR、アルコール代謝関連酵素ALDH2および胆汁酸生成にかかわる酵素CYP7A1多型を検討した。

大谷らは、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、大腸腺腫の有無と食物・栄養素摂取（血清・血漿も含む）、感受性遺伝子多型、およびそれらの組み合わせの関連を検討するために必要なデータを収集した。平成16年2月から平成17年2月末までの大腸内視鏡検診受診者を対象にして大腸腺腫の症例対照研究をおこなった。腺腫症例は782名（男性526名、女性256名）で、対照群はポリープ病変を持たない738名（男性482名、女性256名）であった。

石川らは、従来から実施している遺伝性非ポリポーシス大腸がん（HNPCC）またはその病的変異保因者を対象としたニンニクエキスによる大腸腺腫予防試験を継続した。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、大腸発がんにかかわる分子マーカーについて検討し、これらの分子マーカーに影響する生活習慣要因について検討した。広瀬らは、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、生活習慣要因および関連する遺伝子多型について検討した。野崎らは、九州大学病院の患者を対象にした子宮体がん

の症例対照研究を新たに立案し、実施した。松田らは、消化管粘膜の特殊なリンパ球TCR γ δ 陽性T細胞の大腸発がんにおける役割を検討するためにヒト大腸がん組織内におけるTCR γ δ 陽性T細胞の分布解析および機能解析をおこなった。

3 研究成果

古野らの研究では、MTHFR C677T多型あるいはALDH2多型と大腸腺腫との間には明らかな関連は見られなかった。アルコール摂取は大腸腺腫リスクの中等度の高まりと関連していたが、これらの遺伝子多型による違いは見られなかった。CYP7A1遺伝子多型についても、全体としては明らかな関連は見られなかった。AA型に対するAC型およびCC型の調整オッズ比は、0.93（95%信頼区間0.70-1.24）および0.87（95%信頼区間0.62-1.20）であった。しかし、大腸の部位別解析ではホモ変異型（CC）での右側結腸腺腫危険度の統計学的に有意な低下が観察された。左側結腸腺腫あるいは直腸腺腫との関連は見られなかった。AA型に対するCC型の調整オッズ比は、右側結腸腺腫0.56（95%信頼区間0.34-0.95）、左側結腸腺腫1.14（95%信頼区間0.72-1.80）および直腸腺腫0.89（95%信頼区間0.35-2.31）であった。胆汁酸が右側結腸の発がんに関与していることを示す結果である。

大谷ら大腸腺腫の症例対照研究では、血清中性脂肪と大腸腺腫との間に強い正の関連が見られた。68mg/dL未満を基準にすると、128mg/dL以上のグループでは多変量調整オッズ比1.5（95%信頼区間1.1-2.0）であり、この関連は大腸腺腫の個数が多くなるほど顕著であった。メタボリック症候群の背景要因が大腸発がんに関与していることを示すものである。

石川らのHNPCC患者を対象としたニンニクエキス介入研究では、平成18年2月までに71人の参加同意を得たが、10人が参加を中止した。これまでに試験食品による重篤な有害事象は認めていない。大腸内視鏡検査等は順調に実施されている。松浦らの大腸粘膜分子マーカーの研究では、小麦ふすま、乳酸菌製剤および運動負荷の介入試験において採取された大腸粘膜生検サンプルを材料に細胞周期に関連するcyclin D1、PCNA（proliferating cell nuclear antigen）およびアポトーシス促進因子であるBaxのmRNA発現について検討した。これらのmRNA発現レベルと喫煙、アルコール摂取を初めとする種々の生活習慣との間には有意な相関が見られた。

広瀬らの乳がん症例対照研究では、閉経前乳がんに対して大豆製品あるいはイソフラボン摂取量が予防的であ

ることを示す結果が得られた。大腸がんの増加に比べて乳がんの増加が緩やかであることを説明する一要因であると思われる。野崎らは、子宮体がん症例対照研究の実施計画を作成し、研究を開始した。

松田らの TCR γ δ 陽性 T 細胞の研究では、ヒト大腸腺がん組織（高～中分化腺がん）の組織化学的検索から、がん組織内では上皮細胞間にある TCR γ δ 陽性 T 細胞が減少し、代わって TCR γ δ 陽性 T 細胞の浸潤が増強していることがわかった。さらに、ヒト大腸癌組織周辺部では TCR γ δ 陽性 T 細胞がかえって増加する例がみられた。

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

- Hagiwara, T., Kono, S., et al., Genetic polymorphism in cytochrome P450 (CYP) 7A1 and risk of colorectal cancer: The Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Res.*, 65: 2979-2982, 2005.
- Hirose, M., Kono, S., et al., Genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and aldehyde dehydrogenase 2, alcohol use and risk of colorectal adenomas: Self-Defense Forces Health Study. *Cancer Sci.*, 96: 513-518, 2005.
- Kono, S., et al., Genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and colorectal cancer and adenoma. *Cancer Sci.*, 96: 535-542, 2005.
- Moore, A. M., Kono, S., et al., Comparison of Japanese, American-whites and African-Americans: Pointers to risk factors to understanding distribution of tumours in the colorectum. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 6: 412-419, 2005.
- Morita, T., Kono, S., et al., The metabolic syndrome is associated with increased risk of colorectal adenoma development: The Self-Defense Forces Health Study. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 6: 485-489, 2005.
- Tabata, S., Kono, S., et al., Genetic polymorphism of cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) and colorectal adenomas: Self Defense Forces Health Study. *Cancer Sci.*, 97: 406-410, 2006.
- Kim, M. K., Otani, T., et al., Dietary patterns and subsequent colorectal cancer risk by subsite: A prospective cohort study. *Int. J. Cancer*, 115: 790-798, 2005.
- Tsubono, Y., Otani, T., et al., No association between fruit or vegetable consumption and the risk of colorectal cancer in Japan. *Br. J. Cancer*, 92: 1782-1784, 2005.
- Otani, T., et al., Body mass index, body height, and subsequent risk of colorectal cancer in middle-aged and elderly Japanese men and women: Japan public health center-based prospective study. *Cancer Causes Control*, 16:839-850, 2005.
- Ishikawa, H., et al., Randomized trial of dietary fiber and Lactobacillus casei administration for prevention of colorectal tumors. *Int. J. Cancer*, 116: 762-767, 2005.
- Jiang, J., Ishikawa, H., et al., Influence of the C161T but not Prol2Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma on colorectal cancer in an Indian population. *Cancer Sci.*, 96: 507-512, 2005.
- Ogata, T., Matsuura, N., et al., Particle irradiation suppresses metastatic potential of cancer cells. *Cancer Res.*, 65:113-120, 2005.
- Onodera, Y., Matsuura, N., et al., Expression of AMAP1, an ArfGAP, provides novel targets to inhibit breast cancer invasive activities. *EMBO J.*, 24: 963-973, 2005.
- Hata, T., Matsuura, N., et al., Role of p21waf1/cip1 in effects of oxaliplatin in colorectal cancer cells. *Mol. Cancer Ther.*, 4: 1585-1594, 2005.
- Hirose, K., Imaeda, N., et al., Soybean products and reduction of breast cancer risk: a case-control study in Japan. *Br. J. Cancer*, 93: 15-22, 2005.
- Niwa, Y., Hirose, K., et al., Association of p73

G4C14-to-A4T14 polymorphism at exon 2 and p53
Arg72Pro polymorphism with the risk of
endometrial cancer in Japanese subjects.
Cancer Lett., 219: 183-190, 2005.

17. Nagata, H., Nozaki, M., et al., Short-term
combinational therapy of low-dose estrogen
with selective serotonin re-uptake inhibitor
(fluvoxamine) for oophorectomized women with
hot flashes and depressive tendencies. J.
Obstet. Gynaecol. Res., 31: 107-114, 2005.
18. Egami, R., Nozaki, M., et al., Chronic treatment
of 17-beta estradiol increases susceptibility of
smooth muscle reactivity to nitric oxide.
European J. Pharmacol., 520: 142-149, 2005

日本語論文

1. 古野純典、大腸癌の一次予防、消化器外科、28 :
921-925、2005
2. 松田俊二、他、大腸癌の発生・進展とTCR：陽性T細
胞との関係、消化器と免疫、2005（印刷中）