



アルコール誘発性消化管がんの発がんメカニズムの臓器間差 ：媒介分析による評価

ハイライト

- 臓器横断的な症例対照研究から、アルコール誘発性消化管がんの発がんメカニズムは臓器により差があることが明らかとなった。
- *ALDH2* 遺伝子の日本人の約半数が保有する rs671 多型の Lys アレルが、飲酒行動の抑制を介し、ほとんどの消化管がんの発がんに保護的効果をもつことが示された。
- 今後、飲酒による発がんメカニズムのさらなる解明や、本邦における遺伝的背景を踏まえたがん予防促進への寄与が期待される。

愛知県がんセンター研究所がん情報・対策研究分野（伊藤秀美分野長）の小柳友理子主任研究員は、がん予防研究分野の松尾恵太郎分野長、岡山大学疫学・衛生学分野の鈴木越治助教らとともに、愛知県がんセンターで25年にわたって実施されてきた大規模病院疫学研究（HERPACC研究¹⁾）のデータを用いて消化管がんの臓器横断的な症例対照研究を行った結果、アルコール誘発性消化管がんの発がんメカニズムには臓器間差があることを示しました。アルコール代謝産物であるアセトアルデヒド²⁾の代謝に関わる*ALDH2*（Aldehyde dehydrogenase 2：2型アルデヒド脱水素酵素）遺伝子の日本人の約半数が保有するrs671多型³⁾のLysアレルは、頭頸部がん、食道がん及び胃がんにおいて、飲酒行動とは関係なくリスクを上昇させることが分かりました。一方で同様な効果は大腸がんでは明らかではありませんでした。さらに、このrs671多型のLysアレルが持つ飲酒行動の抑制を介した消化管がんの発がんへの保護的効果がほとんどの臓器で確認されました。

本研究での「媒介分析⁴⁾」という疫学的手法を用いて得られた新たな知見は、飲酒による臓器別の発がんメカニズムの解明及び本邦における遺伝的背景を考慮したがん予防促進に寄与すると考えられます。

本研究は、米国癌学会が発行する *Cancer Research* 誌2020年4月号に掲載されます。

研究の背景

多くの消化管がんでは飲酒との関連が示唆されています。飲酒による重要な発がんメカニズムのひとつにアルコール代謝産物のアセトアルデヒドによるDNA損傷があります。*ALDH2*はアセトアルデヒド代謝に関わる主要な酵素で*ALDH2*遺伝子によりコードされています。この遺伝子のrs671多型（Glu504Lys）は代謝活性に関わり、世界では約5.6億人、本邦では約半数がrs671

多型の Lys アレル保有者と推定されています。ALDH2 の代謝活性は rs671 多型のヘテロ接合体 (Glu/Lys) では低下、変異型ホモ接合体 (Lys/Lys) ではほぼ消失するため、rs671 多型の Lys アレル保有者は飲酒によりアセトアルデヒド暴露量が上昇し、それに伴い種々のがんリスクが上昇することが知られています。一方で、rs671 多型の Lys アレル保有者は非保有者 (Glu/Glu) と比べて飲酒習慣がつきにくく、飲酒行動抑制による発がんリスクの低下にも関与します。

従来の疫学的検討 (例えば、症例対照研究で現在も盛んに用いられるロジスティック回帰分析という手法を用いた検討) では rs671 多型の Lys アレルのアセトアルデヒド暴露量増加によって発がんリスクを上昇させる効果 (直接効果) と飲酒行動を抑制し発がんリスクを低下させる効果 (間接効果) という 2 つの相反する効果を区別せずに評価してきました。そのため、rs671 多型の Lys アレルによる飲酒回避行動を介した発がん予防効果の介在により、アセトアルデヒド代謝の発がんへの直接効果を正確に評価できておらず、各消化管がんの発がんにどの程度アセトアルデヒドが関与しているのか今まで明確ではありませんでした。

本研究では、媒介分析 (VanderWheele TJ. et al. *Am J Epidemiol.* 2010) という手法を用いて、臓器横断的に消化管がんにおける ALDH2 が関連するアセトアルデヒド代謝の発がん効果及び rs671 多型の Lys アレルの飲酒行動を介した発がんへの予防効果の 2 つの相反する効果を区別して定量化することで、アルコール誘発性消化管がんの発がんメカニズムに関する新たなエビデンスを構築し、本邦における遺伝的背景に応じた各消化管がんの個別化予防につなげることを目的としました。

研究内容と成果

研究グループは、HERPACC の参加者より選出された消化管がん症例 4,099 人と性・年齢を適合させた非がん対照者 6,065 人 ([症例/対照]: 頭頸部 [748/1,113]、食道 [617/882]、胃 [1,491/2,187]、小腸 [29/111]、大腸 [1,214/1,772]) を対象にしました。rs671 多型の Lys アレル (暴露因子) と発がん (結果) との間に飲酒行動 (媒介因子) が介在しているモデルを検討し (図 1)、rs671 多型の Lys アレルの発がんへの総合効果を、発がんへの直接効果と飲酒行動を介した発がんへの間接効果に分けて定量化しました (図 1)。

飲酒は小腸を除く全ての消化管がんリスク増加と有意に関連し、rs671 多型の Lys アレルの有意な総合効果は食道がんと胃がんで認められました (図 2)。

媒介分析の結果、rs671 多型の Lys アレルの有意な直接効果は上部消化管において認められ (直接効果オッズ比 [95%信頼区間]: 頭頸部 1.83 [1.43–2.36]、食道 21.15 [9.11–49.12]、胃がん 1.65 [1.38–1.96])、大腸がんでは明らかではありませんでした (図 3)。このように、臓器毎にアセトアルデヒドの発がん効果の大きさは異なり、その効果は食道で最も高いことから、アルコール誘発性消化管がんの発がんメカニズムには臓器間差があることが示唆されました。また、rs671 多型の Lys アレルの大腸がん発がんへの関与が否定的であったことから、アセトアルデヒドの大腸がんの発がんへの影響は限定的である可能性が考えられます。

さらに、有意な間接効果が頭頸部がん、食道がん、胃がん及び大腸がんで認められました (図

3)。このことは、日本人の約半数が保有する rs671 多型の Lys アレルが、飲酒行動の抑制を介し、ほとんどの消化管がんの発がんに対して保護的効果をもつことを示しています。

図1. 因果構造

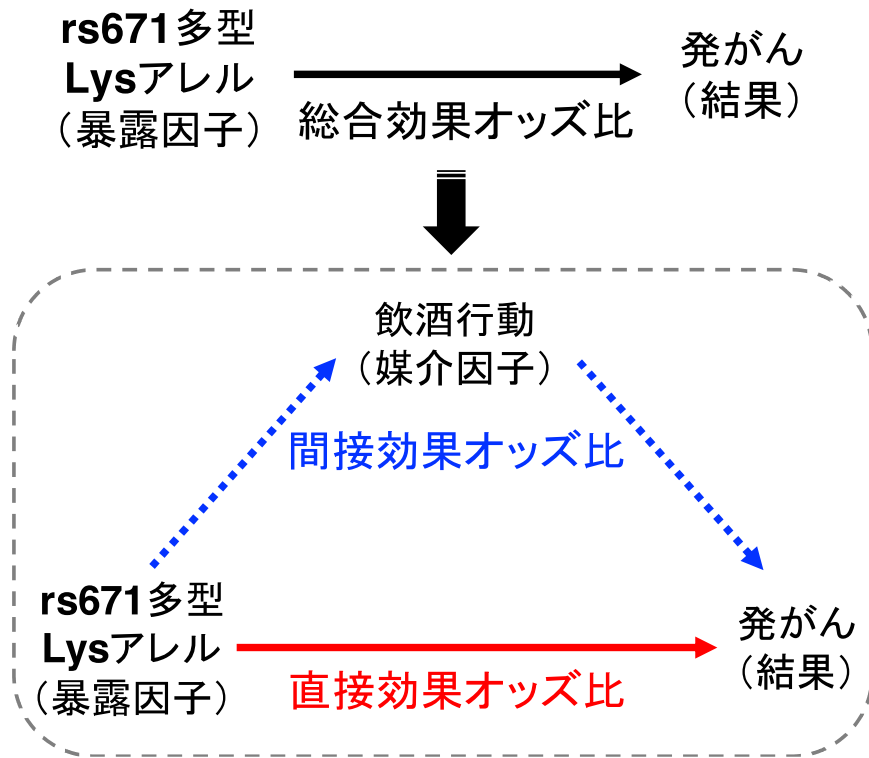
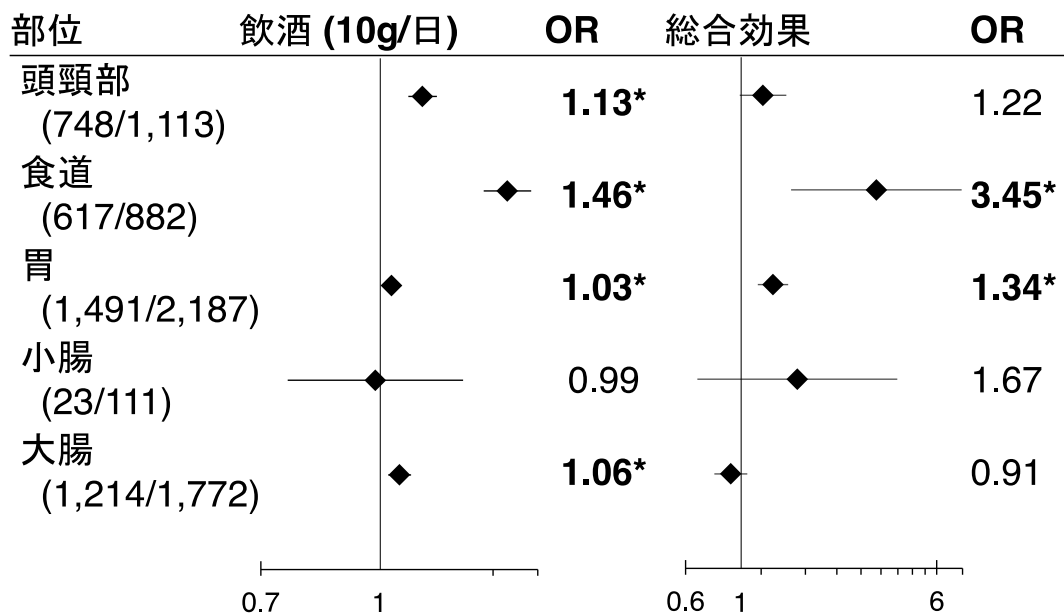
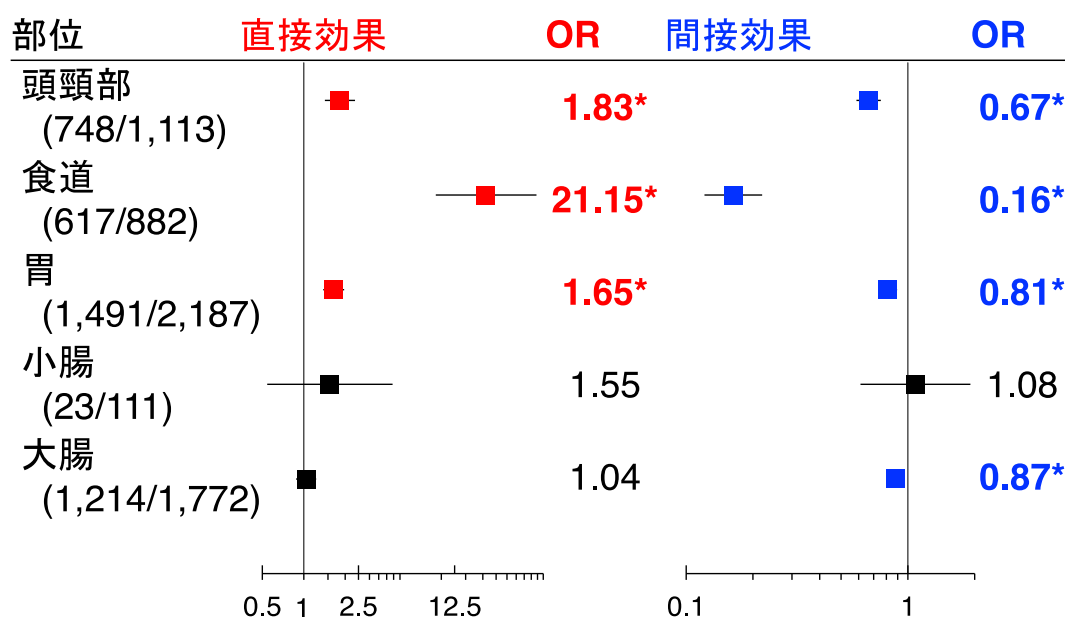


図2. 飲酒のオッズ比とrs671多型のLysアレルの総合効果オッズ比



OR, オッズ比; * 統計学的有意

図3. rs671 多型のLysアレルの直接効果・間接効果オッズ比



OR, オッズ比; * 統計学的有意

今後の展望

本研究の知見をもとに、飲酒による発がんメカニズムのさらなる解明や、本邦における遺伝的背景を考慮したがん予防促進を目指します。

研究支援

文部科学省：特定領域研究 (17015018)、新学術領域研究 (221S0001)

日本学術振興会：JP26253041、JP15H02524、JP16H06277、JP18H03045、JP19K19425

厚生労働省：第3次対がん10か年総合戦略研究費

用語解説

1)HERPACC (Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center)

愛知県がんセンターにおいて 1988 年より実施されている大規模病院疫学研究。初診患者を対象に詳細な生活習慣に関するアンケート調査及び臨床情報の収集を行っている。2001 年からは血液サンプルの収集も開始し、ゲノム DNA や血清サンプルを伴う対象者数は約 25,000 人である。

2)アセトアルデヒド

アルコールの最初の代謝産物。フラッシング反応（顔が赤くなる、頭痛、動悸、吐き気など）を引き起こし、ヒトへの発がん性が示唆されている物質。ヒトの体内では主に ALDH2 により酢酸へと代謝され無毒化される。

3)rs671 多型

ALDH2 遺伝子多型のひとつ。504 番アミノ酸であるグルタミン酸がリシンに置き換わることで、

ALDH2 酵素活性に影響を与える。

4)媒介分析

暴露因子と結果との間に媒介因子が介在しているモデルを検討する統計解析手法のひとつ。暴露因子から結果への総合効果を暴露因子から結果への直接効果と暴露因子から媒介因子を介しての結果への間接効果を分けて定量化することが可能。

掲載論文

【タイトル】

Across-site differences in the mechanism of alcohol-induced digestive tract carcinogenesis: an evaluation by mediation analysis

【著者】

Yuriko N. Koyanagi, Etsuji Suzuki, Issei Imoto, Yumiko Kasugai, Isao Oze, Tomotaka Ugai, Madoka Iwase, Yoshiaki Usui, Yukino Kawakatsu, Michi Sawabe, Yutaka Hirayama, Tsutomu Tanaka, Tetsuya Abe, Seiji Ito, Koji Komori, Nobuhiro Hanai, Masahiro Tajika, Yasuhiro Shimizu, Yasumasa Niwa, Hidemi Ito, and Keitaro Matsuo

【掲載誌】

Cancer Research

問合せ先

<研究に関すること>

愛知県がんセンター がん予防研究分野
分野長 松尾恵太郎

〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1

Tel : 052-762-6111 (内線 7080)

E-mail : kmatsuo@aichi-cc.jp

<広報に関すること>

愛知県がんセンター 運用部経営戦略課
細井、鈴木

Tel : 052-762-6111 (内線 2511)

Fax : 052-764-2963

E-mail : kosuzuki@aichi-cc.jp