



がんの分子疫学研究について

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科/愛知県がんセンター研究所がん予防研究分野 鶴飼知嵩

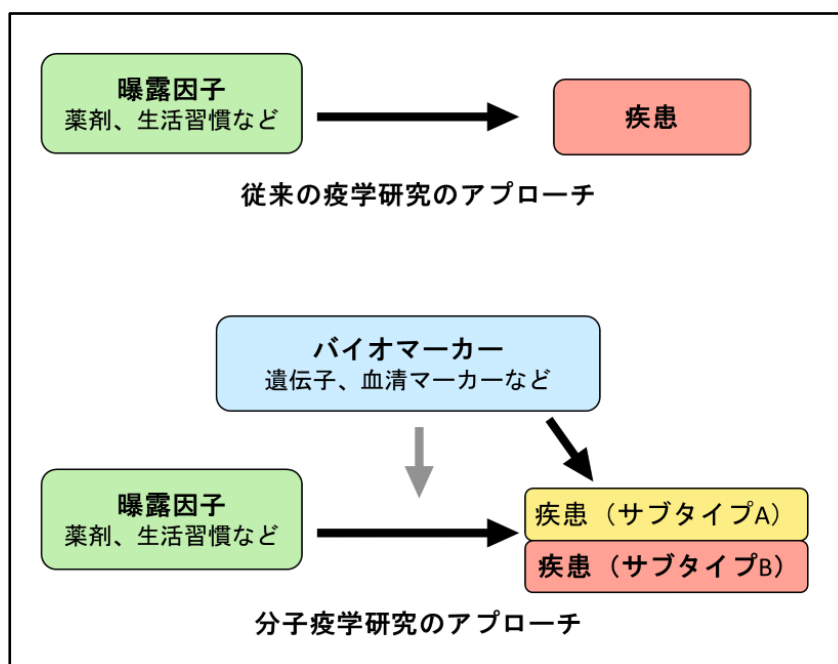
はじめに

初めまして。自治医科大学附属さいたま医療センター血液科から愛知県がんセンター研究所がん予防研究分野に国内留学している鶴飼知嵩と申します。この度、News Letter の執筆の依頼をいただき大変光栄です。

ところで皆さんは疫学と聞くとどういったイメージをお持ちでしょうか。論文の解釈や 臨床研究を行う上で p 値やら有意差といった単語がでてきて、一度は勉強しないと、と思って 1 冊本は買ってみたいけど難しそうといった方も多いのではないのでしょうか。さらに分子疫学というと、聞いたことがない方がほとんどだと思います。本稿では、そういった経験のある主に我々の世代 (Under35) の若手医師を対象に、私がこれまでに行ってきた分子疫学研究の紹介と今後の展望を書かせて頂こうと思います。

疫学研究と分子疫学研究

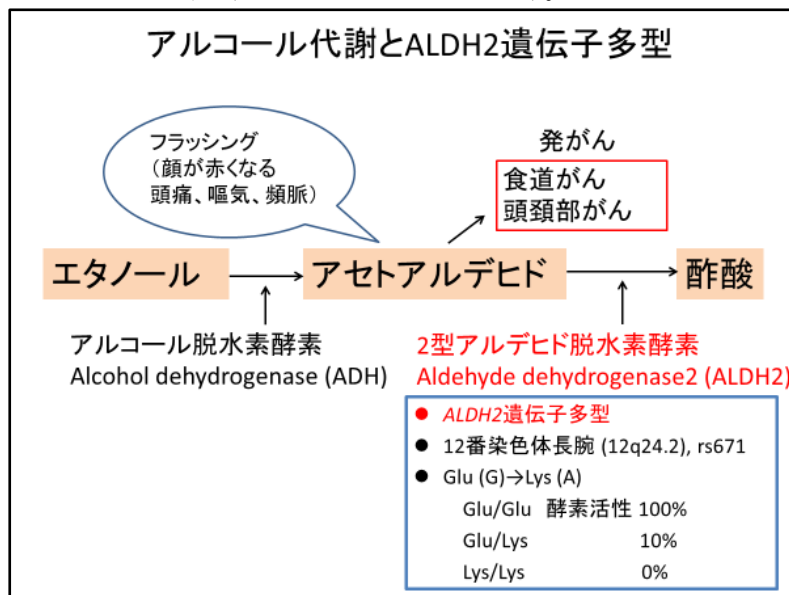
疫学研究は、様々な疾患の発生・死亡と曝露因子の関係を評価する上で非常に重要な研究方法の一つです。しかし、遺伝要因やがんの分子生物学的特徴により、曝露因子と疾患の関係が、その人ごとに異なるということが分かってきました。分子疫学研究は、疫学研究に遺伝子や血清マーカーなどのバイオマーカーを組み込んだものと定義され、それにより疾患の発生のメカニズムを従来の疫学研究よりも深く考察し、リスクを層別化することが可能になります (下図)。疾患発生のメカニズムが分かれば、個人の体質や遺伝子異常に沿った治療や予防 (いわゆるオーダーメイド医療) が可能になるのではと期待されています。



当研究室では、日本人にとって重要な遺伝要因の一つである、2型アルデヒド脱水素酵素 (ALDH2) の遺伝子多型に注目し、この遺伝子多型の分子疫学研究により多くの論文を発表しています。今回はその中でも私が中心となってまとめた仕事をいくつかご紹介したいと思います。

2型アルデヒド脱水素酵素 (aldehyde dehydrogenase 2 : ALDH2) の遺伝子多型について

皆様、ALDH2 遺伝子多型をご存知でしょうか？お酒に強いかわいかに決める遺伝子と云ったら、聞いたことがある方もいるかもしれません。ALDH2 はアルコールの代謝で生じるアセトアルデヒドを酸化する酵素ですが、このALDH2は、exon 12に機能的な遺伝子多型 (rs671) を持ち、特に東アジアでその不活性型アリル (Lys アリル) 頻度が高いことが知られています。ALDH2 遺伝子多型の Lys アリルキャリアはALDH2の酵素活性が低く、飲酒後にアセトアルデヒドが体内に蓄積すると、顔面紅潮や動悸、嘔気、眠気、頭痛等の不快症状を起こしやすくなるため、酒に強いかわいかはALDH2の遺伝子多型に大きく依存しています (下図)。近年、このALDH2の遺伝子多型は、単に酒に強いかわいかにだけでなく、様々な疾患の発生と関連することが明らかになってきています。具体的には、ALDH2 遺伝子多型が、頭頸部がん、食道がんなどの飲酒関連がんの発症リスクに強く影響すると複数の研究グループから報告されており、その背景メカニズムにアセトアルデヒドが関わっていることが示されています (Oze I. Cancer Sci 2010)。



さらに興味深いことに、このALDH2 遺伝子多型は薬物代謝や造血幹細胞におけるゲノム損傷にも関与していることが明らかになってきました。その一例がファンconi貧血の重症化とALDH2 遺伝子多型の関連です。ファンconi貧血は遺伝性疾患で、再生不良性貧血、白血病、がん、奇形などの症状を伴う小児の難病ですが、近年、日本人のファンconi貧血患者においてALDH2 遺伝子多型がその重症化や白血病の発症率に関連しているとの知見が得られました (Hira A. Blood 2013)。その生物学的な背景として、ALDH2 遺伝子多型によるALDH2 酵素活性欠損の有無が造血幹細胞における内因性アルデヒドによるゲノム損傷に影響を及ぼし、最終的に骨髄不全等の造血不全の進行に関与すると考えられています (Lengevin F. Nature 2011)。

このような背景から、ALDH2 遺伝子多型について、大きく分けて2つの研究を行いました。一つは、ALDH2 遺伝子多型と女性ホルモン関連がん (乳がん、卵巣がん) の発症リスクの関連を検討する大規模症例対照研究です。もう一つは、ALDH2 遺伝子多型が、白血病などの難治性血液疾患に対して行う造血幹細胞移植の予後に与える影響を調べる、後ろ向き患者コホート研究です。

ALDH2 遺伝子多型と女性ホルモン関連がんの関連

前述の通り、ALDH2 遺伝子多型は頭頸部がん、食道がんなどの飲酒関連がんの発症リスクに大きな影響を及ぼすことが報告されています。一方、こうした強い生物学的機能をもたらすALDH2 遺伝子多型と乳がん、卵巣がんとの関連はあまり検討されておらず、これらのがんの発がんメカニズムにアセトアルデヒドが関わっているかは不明でした。そこで、乳がん卵巣がんの国際がんコンソーシアムに参加するアジア人を対象とする症例対照研究 (乳がん 6,624 症例・5,750 対照・9 研究、卵巣がん 505 症例・1,274 対照・8 研究) を対象とし、ALDH2 遺伝子多型と乳がん、卵巣がんのリスクの関連を検討しました。

結果として、卵巣がんについては、*ALDH2* 酵素活性欠損アリル (Lys) キャリアの、非欠損アリルのホモ型 (Glu/Glu 型) に対する卵巣がんリスクのオッズ比は 0.92 (95%CI=0.71-1.18) であり、卵巣がんリスクと *ALDH2* 遺伝子多型との間に統計学的に有意な関連は認めませんでした。また、飲酒と *ALDH2* 遺伝子多型との遺伝子環境要因交互作用も認められませんでした (Ugai T. Cancer Sci 2018)。乳がんについても、*ALDH2* 多型は乳がんリスクとの間に関連を示しませんでした (オッズ比 0.95、95%CI=0.87-1.04)。これらの結果より、卵巣がん、乳がんのリスクに *ALDH2* 遺伝子多型は関連がなく、その発がんメカニズムにアセトアルデヒドが関与しないことが示唆されました。

ALDH2 遺伝子多型が造血細胞移植の予後に与える影響

次に、*ALDH2* 酵素活性欠損の有無が、造血幹細胞における内因性アルデヒドのゲノム損傷に影響及ぼしているという基礎研究の結果から、*ALDH2* 遺伝子多型が造血幹細胞移植の生着や予後に影響を及ぼしている可能性を考えました。そこで、日本骨髄バンクに登録され、HLA 完全一致非血縁同胞から同種骨髄移植を施行した患者コホートのデータを用いて、*ALDH2* 遺伝子多型と造血幹細胞移植の予後の関連を検討しました。

その結果、レシピエントの *ALDH2* の酵素活性非欠損アレルのホモ型 (Glu/Glu 型) に比して、レシピエントの *ALDH2* 酵素活性欠損アリルのホモ型 (Lys/Lys 型) は移植関連死亡が統計学的に有意に多いことが判明しました (ハザード比 2.45, 95% CI = 1.22-4.90, P = 0.012, Ugai T. Biol Blood Marrow Transplant. 2017)。その詳細なメカニズムは解明されていませんが、これまでの基礎研究の結果を踏まえると、放射線によって内因性のアルデヒドが上昇し、臓器障害を引き起こしたのではないかと推察されます。本研究の結果は、内因性アルデヒドが移植成績に影響を及ぼす可能性を示唆するものであり、今後このテーマについて基礎研究や臨床研究が進むことが期待されています。

分子疫学研究の今後について

これまでに紹介した研究は *ALDH2* 遺伝子多型という一塩基多型 (SNP) の研究ですが、世界的にはゲノムワイド関連解析 (GWAS) のように網羅的に大量の SNP を解析する手法が花盛りです。しかし、この GWAS 研究は偽陰性が多いことや、大きなサンプルサイズが必要なこと、機能的な検証が必要な点などの問題点も指摘されており、上記のような仮説をベースにした研究も見直されつつあります。個人的には、GWAS のような網羅的な研究の成果と、今回のような仮説をベースにした研究成果を積み重ねることで、より確からしい結果を導くことができるのではないかと考えます。さらに海外の研究室に目を向けると、ハーバード大学の分子疫学グループでは、米国の大規模コホート研究の疫学データとコホート内に発生したがん症例の分子病理学データを統合した統合データベースを作成し、分子生物学と疫学を統合したユニークな研究を行っています。このように、今後は分子生物学的な側面を用いた疫学研究がさらに発展することも予想され、私自身もこうした研究手法をもう少し勉強していかなければと思っています。

おわりに

分子疫学研究は、基礎研究で示された現象が、実際にヒト集団でも当てはまるかを示すことができ、研究成果を臨床応用するための重要な研究手法であると考えています。私自身まだまだ研鑽中の身ではありますが、こうした分子疫学的手法を通じて、いつか皆様のお役に立てればと思っています。最後に、このような研究の機会を与えて頂いた研究室の松尾恵太郎先生と、血液科教授の神田善伸先生に謝辞を記して、この稿を締めたいと思います。

[発行] 自治医科大学大学院医学研究科
地域医療オープンラボ運営委員会
事務局 大学事務部学事課 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1
TEL 0285-58-7477 / FAX 0285-44-3625 / e-mail openlabo@jichi.ac.jp
<https://grad.jichi.ac.jp/>