

アジア人大規模疫学研究による、女性ホルモン関連がんリスクに対するアルデヒド脱水素酵素 (ALDH2) 遺伝子多型の影響の検討

愛知県がんセンター研究所 遺伝子医療研究部

部長 松尾 恵太郎

愛知県がんセンター研究所 遺伝子医療研究部

研修生 鵜飼 知嵩

1. 研究の背景・目的

アルデヒド脱水素酵素 ALDH2 は、exon 12 に機能的な遺伝子多型(rs671)を持つことが知られ、特にアジア人においてその不活性型アリル頻度が高いことが知られる。これまで頭頸部癌、食道癌などの飲酒関連癌の罹患リスクに強い影響を示すことが、自身を含む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ることが示されてきた。近年胃がんでも同様の関連があることが明らかとなっている。発癌のみならず、ALDH2 遺伝子多型はファンconi貧血の表現型にも強い影響を与える事が示され、飲酒とは関連のない疾病においても大きな影響を示すことが知られている。

一方、こうした強い生物学的機能をもたらす ALDH2 遺伝子多型の女性ホルモン関連がんである乳がん、卵巣癌に関する検討は殆どなされていない。特に乳がんに関しては疫学的に飲酒習慣がリスクを上昇されている事が知られており、そのメカニズムにアセトアルデヒドが関るか否かに関しては未だ答えられていない疑問である。

本研究は、アジア人を対象とした大規模な疫学研究により ALDH2 遺伝子多型が女性ホルモン関連がんリスクに影響を与えているか否かを明らかにすることを目的とする。

2. 研究の対象ならびに方法

本研究に用いるデータは我々研究グループが参加する Breast Cancer Association Consortium(通称 BCAC)並びに Ovarian Cancer Association Consortium(通称 OCAC)に参加するアジア人を対象とする症例対照研究(BCAC より 6,624 症例・5,750 対象・9 研究、OCAC より 505 症例・1,274 対象・8 研究)である。遺伝子多型に関しては、iCOGS チップ(Nat Genet

2013 参照)により測定済であるが、遺伝子型決定の品質に関しては愛知県がんセンター症例対照研究に関しては、TaqMan 法による検証実験を実施する。さらに乳癌、卵巣癌別に解析を行い、論文化することを計画している。解析は疫学的交絡要因、iCOGS チップによるアジア人主成分を調整したロジスティック回帰分析を用いて行う。

3. 研究結果

卵巣癌を組織型別に検討を行ったところ、Mucinous adenocarcinoma において、ALDH2 rs671 のLys アリルが、Glu/Glu 型に対して、統計学的に有意な関連を示した(オッズ比 0.48, 95%信頼区間 0.26-0.89)。一方で、日本人を含むアジア人で頻度が高い clear cell carcinoma に関しては統計学的に有意ではないものの正の相関を示した(オッズ比 1.33, 95%信頼区間: 0.77-2.27)。飲酒との ALDH2 遺伝子型との遺伝子環境要因交互作用は認められなかった。

一方乳がんの解析においては、全体解析、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、HER2 の有無別の検討の何れにおいても、ALDH2 多型は乳がんリスクとは関連を示さなかった。ただし、本解析データには飲酒情報が伴っておらず、遺伝子環境要因交互作用に関する検討は出来ない点が問題点として残る。

4. 考察

卵巣癌において、組織型によって ALDH2 多型の関連の方向性が異なっている事を、組織型の疫学的な分布と合わせて考えると、ALDH2 遺伝子多型という背景が、人種における組織型の違いの一部を説明出来る可能性を示したと考えられる。また、飲酒の関連が全く認められなかったことより、ALDH2 の関与はアルコールまたはその代謝産物であるアセトアルデヒドを経由するものではないことが示唆される。ALDH の分化への関与に関しては造血器細胞などでも示されており、本知見の背後には同様のメカニズムがあることが示唆される。

一方乳がんに関しては、飲酒がリスク要因として疫学的に確立している。本解析では飲酒の情報が欠けてはいるものの、ALDH2 が全く関連を示さなかった。これはアジア人女性における飲酒の頻度が少ない事を反映していると考えられる。卵巣がんで認められたような乳がんのサブタイプ別での変化も認められないことから、ALDH2 そのものは乳がんの発生背景に影響を与えてない可能性が高い。

卵巣癌に関しては、本報告書の内容に基づき現在論文を AACR の学会誌 *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention* に投稿中である。また乳がんに関しては、飲酒情報を含めた新たな情報をコンソーシアムから再収集し、再解析を実施する予定である。

5. 文献

1. Ugai T, Kanda Y, Morishima Y, Matsuo K. Role of Genetic Polymorphism of ALDH2 in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* (in press)
2. Masaoka H, Gallus S, Ito H, Watanabe M, Yokomizo A, Eto M, Matsuo K. Aldehyde Dehydrogenase 2 Polymorphism Is a Predictor of Smoking Cessation. *Nicotine Tob Res.* (in press)
3. Masaoka H, Ito H, Gallus S, Watanabe M, Yokomizo A, Eto M, Matsuo K. Combination of ALDH2 and ADH1B polymorphisms is associated with smoking initiation: A large-scale cross-sectional study in a Japanese population. *Drug Alcohol Depend.* 2017 Apr 1;173:85-91.
4. Yabe M, Yabe H, Morimoto T, Fukumura A, Ohtsubo K, Koike T, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Hira A, Takata M. The phenotype and clinical course of Japanese Fanconi Anaemia infants is influenced by patient, but not maternal ALDH2 genotype. *Br J Haematol.* 2016 Nov;175(3):457-461.
5. Masaoka H, Ito H, Soga N, Hosono S, Oze I, Watanabe M, Tanaka H, Yokomizo A, Hayashi N, Eto M, Matsuo K. Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) and alcohol dehydrogenase 1B (ADH1B) polymorphisms exacerbate bladder cancer risk associated with alcohol drinking: gene-environment interaction. *Carcinogenesis.* 2016 Jun;37(6):583-8.
6. Koyanagi YN, Ito H, Oze I, Hosono S, Tanaka H, Abe T, Shimizu Y, Hasegawa Y, Matsuo K.

Development of a prediction model and estimation of cumulative risk for upper aerodigestive tract cancer on the basis of the aldehyde dehydrogenase 2 genotype and

alcohol consumption in a Japanese population. Eur J Cancer Prev. 2017 Jan;26(1):38-47.

7. Kawakita D, Oze I, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Yatabe Y, Hasegawa Y, Murakami S, Tanaka H, Matsuo K. Prognostic Value of Drinking Status and Aldehyde Dehydrogenase 2 Polymorphism in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. J Epidemiol. 2016 Jun 5;26(6):292-9.