

# 日本人における前立腺がん、大腸・直腸がん予防のための 遺伝子環境交互作用に関する研究

名古屋大学大学院医学系研究科

予防医学 講師 菱田 朝陽

(共同研究者) 伊賀市立上野総合市民病院

副院長 田中 基幹

聖隷予防検診センター

副所長 野畑 俊介

伊賀市立上野総合市民病院

外科 常勤医 森本 雄基

神奈川県立がんセンター・がん予防情報学部

部長 成松 宏人

## 1. 研究の背景・目的

前立腺がんは、近年のわが国における食生活の欧米化などに伴い、増加の一途を辿っており、2015年には男性のがんの罹患率第1位になると予測されている（国立がん研究センター・がん情報サービスより）。

前立腺がん予防に関する疫学研究は、わが国においては、栄養などの一般的な生活習慣との関連についてはいくつかのグループにより検討されてきているが、前立腺がん発症リスクに本質的に関わりとされる男性の生殖歴や運動との関連の詳細については、未だ明らかにされておらず、欧米の報告が数報存在するのみである（Steele, et al., J Chron Dis 1971、他）。

近年、米国NIHにより、慢性前立腺炎/骨盤内疼痛症候群（Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome : CP/CPPS）（Litwin MS, et al., J Urol 1999）、また Heinemannらにより男性更年期障害（LOH: Late Onset Hypogonadism）（Heinemann LA, Health Qual Life Outcomes 1999）という新しい疾患概念が提唱され、注目を集めており、性ホルモンのバランス異常やそれに伴う炎症反応の惹起を介して、前立腺がん発症リスクに影響を与えることが推測される。

一方、大腸がん（結腸がん・直腸がん）は、同じく近年の食生活の欧米化に伴い、緩やかな増加傾向にあり、2015年には年齢調整死亡率で男性3位、女性1位、年齢調整罹患率

で男性・女性ともに2位、となっている(国立がん研究センター・がん情報サービスより)。

大腸がん予防に関するわが国の疫学研究は、食生活・栄養などの一般的な生活習慣との関連についてはいくつかのグループにより検討されてきているが、大腸がん発症リスクに本質的に関わるとされる排便行動との関連については、一部の報告を除いて未だあまり明らかにされておらず、特に、大腸の部位別(結腸(上行・横行・下行・S状)、直腸)による排便行動の与える影響に関して検討した報告はまだ殆ど存在しない。

本研究では、同意の得られた泌尿器科疾患(前立腺がん・慢性前立腺炎、LOH)患者と、大腸がん(結腸がん・直腸がん)患者からアンケート調査と採血を行い、健常者のデータと比較し、上記生活習慣と遺伝子多型が日本人における前立腺がん(慢性前立腺炎)、大腸がん発症リスクに与える影響を検討し、遺伝子環境交互作用を調べることにより、わが国における前立腺がん・大腸がんの個別化予防に役立てることを目指すものである。特に前立腺がんについては、前立腺がんの「未病」状態と推測される、慢性前立腺炎・男性更年期障害に焦点を当て、これから増加が予想される前立腺がんのより早期からの予防介入に有用なエビデンスの確立とそれに引き続く前立腺がん予防の啓発、前立腺がん罹患者数の減少を目指す。

## 2. 研究の対象ならびに方法

伊賀市立上野総合市民病院・泌尿器科外来を受診した泌尿器科疾患(前立腺がん・慢性前立腺炎)患者(前立腺がん100例、慢性前立腺炎を中心としたその他非悪性前立腺疾患100例、計200例程度を目標)および、伊賀市立上野総合市民病院・外科を受診した大腸がん患者(結腸・直腸がん、計100例)を症例群、健常人コホート4,500名(伊賀市コホート1,500名(男性650名)、神奈川コホート3,000名(男性1,500名)を目標)を対照コホート群としたケース・コホート(case-cohort)研究を行う。具体的には、同意下にアンケート調査と採血を施行(症例群については、申請者・菱田と、共同研究者である、田中・野畑(泌尿器科)・森本(消化器外科)が中心となり行う)し、上記生活習慣と遺伝子多型が日本人における前立腺がん・慢性前立腺炎・大腸がん(結腸・直腸がん)発症リスクに与える影響(遺伝子・環境交互作用を含む)を、主にロジスティック・モデルを使って解析する。

また、前立腺がんについては、慢性前立腺炎と男性更年期障害を前立腺がんの「未病」状態と考え、健常人男性がこれら2疾患(慢性前立腺炎・男性更年期障害)に罹患するリスク要因(遺伝・環境要因)とともに、これらの疾患から前立腺がんに進展するリスク要因についても、併せて検討を行う。(また、前立腺肥大症患者のデータも同時に収集し、こ

れら前立腺疾患とのリスク要因の比較も併せて行う。)

これまでに、前立腺がんの遺伝的リスク要因としては、欧米を中心とした GWAS により、既報の 17q21-22 遺伝子座 (Heiman CA, et al., Nat Genet 2011) を含む 31 か所の risk loci (染色体 2、3、4、6、7、8、10、11、17、19、22 番、及び X 染色体上) が報告されており (Akamatsu S, et al., Plos One 2012)、日本人の前立腺がん GWAS で見出された 5 つの loci (染色体 2、5、6、13 番上) (Takata R, et al., Nat Genet 2010) を含めて、16 の loci (染色体 2、3、5、6、8、10、13、17、22 番上) が日本人の前立腺がん罹患リスク予測に有用であると考えられている。

一方、大腸がんの遺伝的リスク要因としては、東アジア人の大規模 GWAS で、6 つの新規 loci (10q22.3, 10q25.2, 11q12.2, 12p13.31, 17p13.3, 19q13.2) 及び、既報の 4 つの loci (5q31.1, 12p13.32, 20p12.3, 18q21.1) が報告されており、また、欧米の GWAS で見出された 20 の loci において、 $P < 0.05$  の有意水準で再現性が確認されている (染色体 1、2、3、6、8、10、11、12、14、15、16、18、19、20 番上) (Zhang B, et al., Nat Genet 2014)。

本研究では、上記の既報の遺伝子を中心とした遺伝子多型と、喫煙・飲酒・生殖歴・排便習慣との遺伝子・環境交互作用について、ロジスティック・モデルを用いて解析を行う。今回の研究では、生活習慣・環境要因を主な曝露因子と考え、遺伝子については、副次的な効果修飾因子と考えて解析を行う。

遺伝子型決定は、名古屋大学保健学科にある名古屋大学予防医学の大幸地区実験室において、PCR-CTPP 法 (Hamajima N, et al. Jpn J Cancer Res 2000)、TaqMan 法により行う。

### 3. 研究結果、考察

伊賀市立上野総合市民病院における地域の慢性的医師不足の中、助成金により、必要なアンケート用紙、採血・検体処理用の資材の購入、倫理審査委員会承認や関係する職員への周知等、準備を進め、研究開始の状況が整った段階であり、今後の研究の進展により、日本人の前立腺がん・大腸がん予防に有用な新規の知見が得られることが期待される。(疫学研究においては、研究フィールドでの人々の協力体制など、周辺状況の整備に時間と労力を要するため、1 年という短い期間内に目標を達成することは結果的に困難でありましたが、ご提供頂いた助成金のおお蔭をもちまして、研究体制を整えることが出来ましたことを感謝致しております。今後、我が国においては比較的未開拓の分野である、前立腺がん予防に関するエビデンスや、食生活の欧米化に伴い男女の罹患・死亡率の上位を占める大腸・直腸がん予防のエビデンスを確立すべく、努力・邁進する所存です。)

4. 文献

Haiman CA, Chen GK, Blot WJ, et al. : Genome-wide association study of prostate cancer in men of African ancestry identifies a susceptibility locus at 17q21. *Nat Genet.* 2011; 43: 570-3.

Akamatsu S, Takahashi A, Takata R, et al. : Reproducibility, performance, and clinical utility of a genetic risk prediction model for prostate cancer in Japanese. *PLoS One.* 2012; 7: e46454.

Takata R, Akamatsu S, Kubo M, et al. : Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for prostate cancer in the Japanese population. *Nat Genet.* 2010; 42: 751-4.

Zhang B, Jia WH, Matsuda K, et al. : Large-scale genetic study in East Asians identifies six new loci associated with colorectal cancer risk. *Nat Genet.* 2014; 46: 533-42.

Hamajima N, Saito T, Matsuo K, Kozaki K, Takahashi T, Tajima K: Polymerase chain reaction with confronting two-pair primers for polymorphism genotyping. *Jpn J Cancer Res.* 2000; 91: 865-8.