

氏名 つち や やす お
 土屋 康 雄
 学位 博 士 (医学)
 学位記番号 新大博(医)第1674号
 学位授与の日付 平成17年 5月10日
 学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当
 博士論文名 Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 1A1 and
 Risk of Gallbladder Cancer
 (胆嚢がん発症と CYP1A1 遺伝子多型との関連)

論文審査委員 主査 教授 木 南 凌
 副査 教授 山 本 正 治
 副査 教授 青 柳 豊

博士論文の要旨

我が国における胆嚢がん発症の一因として、環境中に排泄された農薬などの汚染物質（がん原性物質）による曝露が考えられている。環境中には多種多様の化学物質が放出されており、その曝露は微量かつ長期継続的であることから胆嚢がん発症のメカニズムを考えるうえでこれらの及ぼす影響は重要である。一方、生体内に摂取されたがん原性物質の代謝、活性における個体の感受性の差も胆嚢がんの成因を考えるうえで重要である。薬物代謝酵素の一つである芳香族炭化水素水酸化酵素（AHH）は生体内に摂取された環境中のがん原性物質を活性化することにより発がんとの関連が注目されている。しかし、AHH 誘導性は、がん患者の担癌状態、抗癌剤投与の影響を受けることからその活性を支配する cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) 遺伝子の遺伝子型から AHH 誘導性を推定した。本研究の目的は、CYP1A1 遺伝子多型 (*MspI* 多型：AHH 誘導性と関係、Ile/Val 多型：AHH 活性と関係) と胆嚢がん発症との関連を検討することである。

新潟県内在住の胆嚢がん患者 52 名（女性 32 名：69.1±10.4 歳、男性 20 名：67.4±10.0 歳）と性・年齢をマッチさせた健常者 104 名（女性 64 名：68.1±10.2 歳、男性 40 名：67.0±10.1 歳）を対象とし、各々の血液から抽出した DNA を PCR 法によって増幅し、制限酵素 (*MspI* 多型：*MspI*、Ile-Val 多型：*BsrDI*) を用いた制限酵素断片長多型により各多型の頻度を求め、各々の型の分布から胆嚢がん発症との関連を検討した。

その結果、*MspI* 多型 [A 型 (*m1/m1*)、B 型 (*m1/m2*)、C 型 (*m2/m2*)] では、女性患者群の C 型の頻度 21.9% が同健常者群の 7.8% に比べ有意に高く、さらに *m2* アレルの頻度 (患者群：40.6%、健常者群：26.6%) も健常者群に比べ有意な高値を示した。また、Ile-Val 多型 (Ile/Ile 型、Ile/Val 型、Val/Val 型) では、女性患者群の Ile/Val 型の頻度 53.1% が同健常者群の 29.7% に比べ有意に高く、かつ男性患者群のそれ (20.0%) よりも有意な高値を示した。一方、男性では *MspI* 多型、Ile-Val 多型ともに患者

と健常者群間の出現頻度に有意差は認められなかった。これらの結果をもとに、胆嚢がん発症リスクと CYP1A1 遺伝子多型との関連をオッズ比として算出した結果、女性の C 型は A 型に比べ 3.77 倍 (95% 信頼区間、1.02-14.00)、Ile/Val 型は Ile/Ile 型に比べ 2.75 倍 (95% 信頼区間、1.13-6.69) の値を示した。

CYP1A1 遺伝子多型と AHH の関連で、C 型は高 AHH 誘導性、Val/Val 型は非誘導の高 AHH 活性を示すことが明らかとなっている。本研究において、女性患者群の C 型、Ile/Val 型は A 型、Ile/Ile 型に比べそれぞれ 3.77 倍、2.75 倍高い胆嚢がん発症リスクを示したことから、環境中のがん原性物質により強い酵素誘導が起こり、この大量に誘導された酵素によって前発癌物質が代謝的活性を受け DNA と結合性が高いエポキシドが多量に産生され、発がん性を持つようになるため発がんしやすいと考えられた。胆嚢がんの発症頻度は男性に比べ女性の方がより高いが、女性には環境中に排泄されたがん原性物質に対する感受性の高い集団が存在し、感受性の高さと胆嚢がん発症との関連が推測された。

審査結果の要旨

農薬などの環境汚染物質 (がん原物質) の代謝、活性化は cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) が支配する。従って、この活性化に関する個体の芳香族炭化水素水酸化酵素 (AHH) 誘導性の遺伝的違いは胆嚢がん発症の一因をなすと予測される。そこで、申請者は胆嚢がん発症と CYP1A1 遺伝子多型との関連を検討している。

胆嚢がん患者 52 名と性・年齢をマッチさせた健常者 104 名を対象とし、MspI 多型と Ile-Val 多型の頻度を求め、各々の型の分布から胆嚢がん発症との関連を検討している。その結果、MspI 多型 [A 型 (*m1/m1*)、B 型 (*m1/m2*)、C 型 (*m2/m2*)] では、女性患者群の C 型、*m2* アレルの頻度が同健常者群に比べ有意な高値を示している。また、Ile-Val 多型 (Ile/Ile 型、Ile/Val 型、Val/Val 型) では、女性患者群の Ile/Val 型の頻度が同健常者群および男性患者群に比べ有意に高い。女性の C 型は A 型に比べ 3.77 倍 (95% 信頼区間、1.02-14.00)、Ile/Val 型は Ile/Ile 型に比べ 2.75 倍 (95% 信頼区間、1.13-6.69) の値を示していた。

CYP1A1 遺伝子多型と AHH の関連で、C 型は高 AHH 誘導性、Val/Val 型は非誘導の高 AHH 活性を示すことから、環境中の癌原物質によって強い酵素誘導が起こり、この誘導された酵素によって前発がん物質が代謝的活性化を受け、発がん性をもつようになるため発がんしやすくなると、申請者は議論している。また、女性には環境中に排泄されたがん原物質に対する感受性の高い集団が存在し、感受性の高さと胆嚢がん発症との関連を推測している。

以上、本研究は、我が国における胆嚢がん発症要因を遺伝学的に明らかにした点に、学位論文としての価値を認める。