

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	坂井 一明
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 700 号
学位授与の日付	平成 28 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	CYP1A1, GSTM1, GSTT1, and TP53 Polymorphisms and Risk of Gallbladder Cancer in Bolivians (ボリビア人における CYP1A1、GSTM1、GSTT1、TP53 遺伝子多型と胆嚢がん発症リスク)
論文審査委員	主査 教授 若井 俊文 副査 教授 中村 和利 副査 教授 坂田 純

博士論文の要旨

【背景と目的】南米のボリビアは胆嚢がん発症率が高い国であるが、本症の発生要因は詳しく検討されていない。多くのがんの発生には環境と遺伝の両因子が関係しているとされ、さらに、胆嚢がんの発生には高い地域集積性と人種的/民族的共通性を有すると言われていたことからボリビア特有の環境・遺伝要因の存在が示唆される。

申請者らは、ボリビアにおける胆嚢がん発症に関する遺伝要因の検討をがん抑制遺伝子 (TP53) とがん原遺伝子 (KRAS) 変異の有無を調べ、本症発生には内的 (遺伝) 要因と外的 (環境) 要因が関与していることを報告した。さらに、日本、ハンガリー、及びチリの胆嚢がん患者を対象として薬物代謝酵素とがん抑制遺伝子変異の頻度を調べ、日本とハンガリーの患者では薬物代謝酵素の遺伝子変異が胆嚢がんリスクを上昇させることを見出した。

ボリビアにおける本症発生に関する遺伝要因は殆ど検討されていなかったことから、申請者らは、ボリビアにおける胆嚢がんリスクは薬物代謝酵素とがん抑制遺伝子変異で上昇するという仮説を立てた。本研究の目的は、第 1 相の薬物代謝酵素の cytochrome P450 (CYP1A1)、第 2 相の薬物代謝酵素の glutathione S-transferase class mu 1 (GSTM1) と class theta 1 (GSTT1) 遺伝子、及び TP53 遺伝子の多型と胆嚢がん発症との関連を明らかにすることである。

【方法】2010 年から 2013 年の間にボリビア・日本消化器センター (Instituto de Gastroenterologia Boliviano-Japones, IGBJ) で胆嚢がんと診断された患者 32 名 (男性 14 名、女性 18 名) と同センターに勤務する健常者 86 名 (男性 33 名、女性 53 名) を対象とした。全ての対象者からインフォームドコンセントを得た。本研究は倫理委員会の承認を得て実施された。

対象者から採取した末梢血 (2mL) から DNA を抽出した。CYP1A1 rs1048943 多型 (AA, AG, GG) と TP53 rs1042522 多型 (GG, CG, CC) は、制限酵素 BsrDI および BstUI を用いる制限酵素切断片長多型法により、GSTM1 と GSTT1 多型 (non-null, null) は欠損の有無をアレル法により分析した。

得られた結果は、STATA software (SE14)を用いて統計解析し、患者群と健常者群の遺伝子型およびアレルの頻度の相違はFisherのカイ二乗正確確率検定によった。年齢・性による調整には、ロジスティック回帰分析で行い、オッズ比 (OR) 及び95%信頼区間 (CI) を計算した。p<0.05を有意差ありと基準とした。ハーディ・ワインベルグ平衡は成り立っていた。

【結果】患者群のGSTM1 null 遺伝子型の頻度は、健常者のそれに比べ有意に高かった (OR, 2.35 ; 95% CI, 1.03-5.37)。これは、年齢と性 (OR, 3.40 ; 95% CI, 1.24-9.34) で調整しても有意であった。しかし、CYP1A1、GSTT1、及びTP53 多型における変異型は胆嚢がんリスクと関係していなかった。

CYP1A1 rs1048943 多型のGとTP53 rs1042522 多型のCの各アレルと胆嚢がんリスクとの関係を調べたが、患者群と健常者群間で有意差は認められなかった。さらに、GSTM1とGSTT1の連結したnull 遺伝子型と胆嚢がんリスクにも両群間で有意差は認められなかった。

【考察及び結論】本研究により、GSTM1 null 遺伝子型を有する人は、胆嚢がんのリスクを上昇させることが明らかとなった。このことは、ボリビアでは、ある環境汚染物質の代謝・解毒過程で生じる代謝産物に対して高い感受性を持つ集団が存在し、その集団から胆嚢がんが発生しやすいことを示している。GSTM1は、グルタチオンS-転移酵素を発現する遺伝子の1つである。酸化された物質にグルタチオンを結合させて、酸化ストレスを減少させるものである。増加する環境有毒物質や発がん性物質に対する感受性が増大するとGSTM1がnull 変異し、がん化することが報告されている。GSTM1 null 遺伝子型とがんリスクを調べた研究はいくつかあるが、結果は一致したものではない。しかし、申請者が調べた限りにおいて、本研究はGSTM1 null 遺伝子型と胆嚢がんリスクの関係を明らかにした初めてのものであった。結論として、ボリビアにおける胆嚢がん発症にGSTM1 変異が関与している。今後、環境要因を考慮したより大規模な研究を行う必要がある。

審査結果の要旨

ボリビアにおける胆嚢癌の発症リスクは薬物代謝酵素とがん抑制遺伝子変異で上昇する可能性があるという仮説を立て検証した。薬物代謝酵素であるcytochrome P450 (CYP1A1)、glutathione S-transferase class mu 1 (GSTM1)とclass theta 1 (GSTT1) 遺伝子、及びTP53 遺伝子の多型と胆嚢癌の発症との関連を明らかにすることを本研究の目的とした。2010年から2013年の間にボリビア・日本消化器センターで胆嚢癌と診断された患者32名と同センターに勤務する健常者86名を対象とした。患者群のGSTM1 null 遺伝子型の頻度は、健常者のそれに比べ有意に高かった (OR, 2.35 ; 95% CI, 1.03-5.37)。これは、年齢と性 (OR, 3.40 ; 95% CI, 1.24-9.34) で調整しても有意であった。本研究により、GSTM1 null 遺伝子型を有する人は、胆嚢癌のリスクが上昇しているが明らかとなった。このことは、ボリビアでは、ある環境汚染物質の代謝・解毒過程で生じる代謝産物に対して高い感受性を持つ集団が存在し、その集団から胆嚢癌が発生しやすいことを示唆している。

本研究の成果について、Asian Pacific Journal of Cancer Preventionに誌上発表しており、学位論文として価値のある研究成果であると判断しました。