

固形癌の疫学

連載 第11回

癌の分子疫学 - 遺伝素因 -

梶村 春彦*

癌の分子疫学という言葉が使われはじめたのは1980年代の初頭である¹⁾。その領域に携わりうる研究者の profile を米国癌学会の molecular epidemiology groupの趣意をそのまま引用すると、

A scientific working group of epidemiologists, molecular biologists, and geneticists, biochemists, toxicologists, nutritionists, clinical and translational researchers, pathologists, biostatisticians, ethicists and researchers from any other relevant scientific discipline who are interested in working together to increase knowledge about cancer and chronic disease etiology, thereby promoting the cure and prevention of cancer and the improvement of public health.

ということになる。つまり、癌のハイリスク群を同定するために分子レベルのあらゆる分野を導入し、疫学的な疑問、だれが、どのくらいの癌になるリスクがあり、どうやって防ぐことができるのかという問いに答え、予防への戦略にしようという分野である。歴史的にはしたがって、発癌物質の曝露量の生物学的指標を求めようとした研究者が多く、ヒトゲノムや、発癌の分子機構の解明にともない、遺伝子との相互作用のうえで上記の問題を扱うようになった。であるから、ここで遺伝素因と言った場合、大腸腺腫症、遺伝性非ポリポーシス大腸癌

(HNPCC)、家族性乳癌といった、浸透率の高い、すでに遺伝子が単離されたり、単離間近であるような疾患は除く。これらが、遺伝性腫瘍として生殖細胞系列の発症責任遺伝子変化が明確な場合が多いのに対し、主として環境要因が発症に重要であるのは確実であるが、遺伝的要因にも影響を受けることが推定される common な癌が分子疫学のテーマである。

遺伝素因がそもそも存在するかどうかを調べるには、まず、家系内の発症パターンをたくさん集めることである。その際、発症の有無にかかわらず家族構成員の年齢が絶対必要である。次に、一定の率で存在し、メンデルの法則に従って伝わる“遺伝子”様の因子 (ausiotype) を仮定し、しかもその遺伝子型のときの年齢による発症頻度のカーブを仮定する。これらのパラメータを順次変えて、実際の発症家系にあてはめて、分離比分析 (Segregation analysis) を行う²⁾。このような解析では、発症パターンによっては家族集積例を集めても、この観察結果は偶然の産物で、たまたま曝露が一家系で集中したと仮定しても説明できるという結論になる場合もある。また遺伝素因の存在が推定されてもそれが複数の環境要因と相互作用しているといった結論になることも多い。この数理疫学的方法論でもわかるように、家族集積例がかならずしも遺伝素因の存在を意味しない。

一步下がって、癌の疫学の知見を振り返ってみると移

固形癌 の疫学

民研究，養子研究ともに「氏より育ち」つまり，環境要因の重要性が指摘されている．したがって，単純に遺伝要因を求めるよりは，特定の環境要因と相互作用をしている遺伝的要因を数種ずつ追求するのが合理的である³⁾．この意味で，喫煙習慣などは，ごくふつうにみられ，確立した環境要因として癌発症に対してのリスクを構成している，それと関わりうる遺伝的要因を想定して研究をすすめるのは検証しやすいアプローチであるといえる．

環境要因と相互作用する遺伝的要因でまず思い浮かべるのは環境内にみられる癌原物質 (procarcinogen) をいわず究極発癌物質 (ultimate carcinogen) にかえる酵素である．発癌研究の過程で，すでに *P450* が重要な働きをしている data があったが，1990年代からこの分子群の塩基配列が決まり，分類も DNA の構造でなされるようになり⁴⁾，基質特異性やその機能差についても詳細な情報が積み重なった．ヒトにおける多型も発見され⁵⁾，想定される発癌物質に関係する癌で多くの association study が行われた．最も広くなされ，本邦のグループが端を開いたこの領域の仕事は *Cyp1A1* という *P450* の 1 class と喫煙関連肺癌との関連である．

Cyp1A1 はタバコやディーゼルガス中の芳香族炭化水素を diol のついたかたちにして，それが求核性を持った物質になり，Guanine と付加体をつくる．付加体をつくった guanine は thymine への transversion を起こす．この後半部分は，喫煙者の肺組織に DNA 付加体が検出されること，喫煙者に起こる *p53* の変異の部位が非喫煙者とは異なり，G to T transversion が多いこと，喫煙量とのゆるやかな相関が存在することなどといった状況証拠がある⁶⁾．*Cyp1A1* の多型と肺癌との相関は喫煙量や年齢を合致させた症例対照研究によって検討される．多型と機能の相関は，発癌感受性の生物学的経路を考える場合非常に重要である．症例対照研究が先行する場合もある．例えば，この *Cyp1A1* にしても，non-coding 領域の多型が先に発表され，その機能的関連は

同遺伝子の他の機能部位の多型との連鎖も含めて，後で研究が進んだ．また，多型と機能の相関は phenotype の assay 法によっては検出できなかったり，相矛盾する結果になったりすることがあり，現在も研究途上の例が多いということ認識する必要がある．現在でも完全に解決しているわけではないが，*Cyp1A1* のエクソン7の基質結合ドメインのアミノ酸を置換する変異があり，Val 型で，扁平上皮癌や小細胞癌へのリスクが喫煙歴をあわせて，3倍程度になるという報告が複数ある．

癌感受性と関連するあるいは少なくとも関連するよう見える多型は相当数に上ると予想されるが，そのなかで，複数の“感受性”多型を持つ集団がさらに高いリスクを持ち，特に積極的な予防が必要であるとする戦略がある．研究レベルではあるが，活性化酵素 *Cyp1A1* と解毒酵素 *GST-M1* の null type (存在しない型) の組み合わせで，例えば，*Cyp1A1* の活性の強い型 Val allele をホモで持ち，かつ，*GST-M1* がいない遺伝子型 (つまり，null genotype) である個体のタバコ関連肺癌になるリスクは10倍近くになるといった知見がある．さらに，ヒトの細胞には，DNA にできてしまった傷を修復する酵素があり，その能力も個体差の可能性もある．ヒトが好氣的呼吸をするかぎり，ubiquitous に起こる酸化的 DNA 障害についても，少なくとも1つの修復酵素 *OGG1* の機能的に差のある多型が示されていて肺癌との関連ありとする報告がある⁷⁾．遺伝性の大腸癌などでは，DNA の修復酵素が機能していないことによるものもある (HNPCC) が，これらの遺伝性腫瘍の原因遺伝子とは別に考える．しかし，遺伝性乳癌の遺伝子や，大腸腺腫症の原因遺伝子にも多型があり，遺伝性でない同種の腫瘍のリスクを修飾するという報告もある．また，癌発生の母体となり得る慢性炎症の感受性を決める多型も広い意味では癌感受性といえる．

遺伝子多型と癌感受性に関する問題を複雑にしているものの1つに人種差がある．初めの *Cyp1A1* の例をと

固形癌 の疫学

っても本邦でハイリスクを示す Val allele の頻度はいわゆる Caucasian では非常に低く、1%以下であり、数百例の症例対照研究ではその意義の検証すらできない。一方、人種による癌感受性に関係する遺伝子多型の頻度の差が、その癌そのものの人種による頻度差を反映しているかどうか、しばしば話題になるが、現時点では、環境や生活習慣の差を越えて影響をあたえているような証拠はない。

癌原物質の活性化に関わる遺伝子、解毒に関わる遺伝子、DNA障害を修復する遺伝子、さらにリスクを修飾する遺伝子多型も多数あるので、理論上これらの組み合わせにより、非常にリスクの高い個体が識別し得ることになる。しかし、これを検証しようとする、1万人以上の症例対照が必要であることを認識すべきで、また逆に、少数例の予備的な知見を安易に疑似医療ビジネスに適用するべきではない。

遺伝子多型と癌素因との関連に関する研究報告を通覧してみると、100~200例内外の症例対照DNAを用いた最初の候補遺伝子の評価からはじまり、症例数の増加、複数の人種といったかたちで、現在はどんどん研究規模が大きくなっていくところである。また Pooled analysis, meta-analysis というように、いくつかのグループの data やDNAを総合して分析する試みもなされている。P450 や GST の一部では複数の研究が発表されているが、生物学的に興味深い多型でも癌関連についての報告が1つしかなかったり、明らかに研究計画に不備があったりするものも多く目にする。もちろん、intron の多型のように一見意味のわからない多型と疾患の相関が、思いがけない生物学的原理を反映していることもあるので、観察結果は結果としてみるべきであるが、いまのところ、交互作用因子(confounding factor)をどのよ

うにあらかじめ研究計画に入れるかは、疫学的あるいは生物学的な常識に基づかざるを得ない。High throughput の時代になり、一度に多数の SNPを見つけたり、多数の検体の genotype を行う方法が available になるであろうが、環境要因を査定しうる研究体制がないと自前のオーダーメイド予防ができなくなってしまう恐れもある。

スペースの関係で文献は綜説的なものにとどめた。

文献

- 1) Perera FP, Weinstein IB : Molecular epidemiology and carcinogen - DNA adduct detection : new approaches to studies of human cancer causation. *J Chronic Dis* **35** : 581-600, 1982
- 2) Sellers TA, Bailey-Wilson JE, Elston RC, et al : Evidence for mendelian inheritance in the pathogenesis of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* **82** : 1272-1279, 1990
- 3) Shields PG, Harris CC : Cancer risk and low-penetrance susceptibility genes in gene-environment interactions. *J Clin Oncol* **18** : 2309-2315, 2000
- 4) Nelson DR, Kamataki T, Waxman DJ, et al : The P450 superfamily : update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature. *DNA Cell Biol* **12** : 1-51, 1993
- 5) Nebert DW : Suggestions for the nomenclature of human alleles : relevance to ecogenetics, pharmacogenetics and molecular epidemiology. *Pharmacogenetics* **10** : 279-290, 2000
- 6) Hussain SP, Harris CC : p53 mutation spectrum and load : the generation of hypotheses linking the exposure of endogenous or exogenous carcinogens to human cancer. *Mutat Res* **428** : 23-32, 1999
- 7) Sugimura H, Kohno T, Wakai K, et al : hOGG1 Ser326Cys polymorphism and lung cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **8** : 669-674, 1999