

# 大規模ゲノムコホートデータを用いた飲酒行動関連バリエーションの大腸がんへの遺伝的寄与の解明

愛知県がんセンター研究所  
がん予防研究分野・主任研究員 小柳 友理子

がん予防研究分野・分野長 松尾 恵太郎  
がん情報・対策研究分野・分野長 伊藤 秀美  
がん予防研究分野・主任研究員 尾瀬 功

## 1. 目的

飲酒による発がんメカニズムのひとつにアルコールの代謝産物であるアセトアルデヒドによるDNA損傷がある。アセトアルデヒドは主にALDH2(2型アルデヒド脱水素酵素)により代謝される。この酵素をコードするALDH2遺伝子のrs671多型(G>A)のAアレルは、日本人の約半数が保有し、飲酒によるアセトアルデヒド曝露量上昇に伴うフラッシング反応による飲酒行動抑制を介して発がん保護因子になりうると同時に、種々のがんの発がんリスク因子にもなりうる。申請者らは、「媒介分析」を用いた消化管がんの臓器横断的な症例対照研究において、rs671多型のAアレルが有するアセトアルデヒド曝露量増加により発がんリスクを上昇させる効果(直接効果)と、飲酒行動抑制を介し発がんリスクを低下させる効果(間接効果)を区別して定量化した(文献1)。その結果、rs671多型のAアレルの直接効果は上部消化管でのみ認められ、大腸がんでは認められないことが明らかとなった。つまり、大腸がんは飲酒関連がんであるが、その発がんメカニズムは上部消化管がんとは異なり、アセトアルデヒドによるDNA損傷以外のものが関わっていることが示唆された。一方で、間接効果は消化管がん全体に認められ、rs671多型のAアレルは、飲酒行動の抑制を介して間接的に臓器横断的な発がんへの保護的効果をもつことが分かった。つまり、rs671多型のAアレル非保有者が飲酒行動への介入による消化管がん全体の予防で効果の見込めるハイリスク群であることが示された。

rs671多型は日本人の飲酒行動に影響を与える最も強力な遺伝的要因であるが、申請者らは、rs671遺伝型層別ゲノムワイド関連研究により、飲酒行動に関連するrs671多型以外の7つの座位(*GCKR*, *KLB*, *ADH1B*, *ALDH1B1*, *ALDH1A1*, *ALDH2*, *GOT2*)を見出した(Koyanagi YN., Nakatochi M. et al. *medRxiv*. 2021)。本研究では、rs671多型のみを対象とした「媒介分析」での成果を、複数の飲酒行動関連バリエーションに応用し、各バリエーションの大腸がんリスクへの効果を直接効果と間接効果に分解する。これにより、rs671多型のみを対象とした「媒介分析」では同定不能であった大腸がん発がん機序の解明と遺伝的背景を考慮したがん予防介入の有効なハイリスク集団特定に資するエビデンスの構築を目指す。

## 2. 研究の対象ならびに方法

愛知県がんセンターにおける大規模病院疫学研究 (Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center: HERPACC) の参加者から抽出した大腸がん症例 1,263 人及び対照 4,672 人を対象とした症例対照研究を行った。飲酒・喫煙の情報は、研究参加同意取得後に自記式質問票により収集した。各遺伝子多型は TaqMan 法による遺伝子多型測定システム(7500 Real-Time PCR system, Thermo Fisher Scientific)により同定された。「媒介分析」では、線形回帰分析(中間因子[飲酒量]を独立変数とし、曝露因子[遺伝子多型]と共変量[性別、年齢、喫煙量]を従属変数とした)とロジスティック回帰分析(結果[大腸がん]を独立変数とし、曝露因子と中間因子と共変量を従属変数とした)を組み合わせ、直接効果オッズ比と間接効果オッズ比を算出した。

## 3. 研究結果

*GOT2* で有意な直接効果オッズ比を認めた (0.85, 95%信頼区間[0.74–0.98])。rs671 遺伝子型層別の検討では、*GOT2* の有意な直接効果は rs671 GA でのみ認められた(rs671 GG: 0.93, 95%信頼区間[0.76–1.14]; rs671 GA: 0.74, 95%信頼区間[0.59–0.94])。

間接効果は *GCKR* と *ALDH1B1* で認められた(*GCKR*: 1.02, 95%信頼区間[1.00–1.03]; *ALDH1B1*: 0.99, 95%信頼区間[0.98–1.00])。

## 4. 考察

大腸がんリスクに対する飲酒行動を介さない効果を有する座位として *GOT2* が同定された。*GOT2* は、アミノ酸代謝、長鎖脂肪酸の取り込み、尿素サイクルやトリカルボン酸サイクルなど、多くのプロセスで重要な役割を担っているミトコンドリア AST をコードする遺伝子であるが、大腸がんとの関連は報告されておらず、新たな大腸がん発がん機序の解明につながる重要な研究対象となる可能性がある。一方で、飲酒行動を介する効果を有する座位として *GCKR* と *ALDH1B1* が同定され、いずれも飲酒量への効果の方向と一致した大腸がんリスクへの効果を有することが分かった。今後は、日本多施設共同コーホート(J-MICC)データを用いて同様の検討を行い、本研究結果の妥当性を検証する計画である。

## 5. 文献

1. Koyanagi, Y. N., Suzuki, E., Imoto, I., Kasugai, Y., Oze, I., Ugai, T., Iwase, M., Usui, Y., Kawakatsu, Y., Sawabe, M., Hirayama, Y., Tanaka, T., Abe, T., Ito, S., Komori, K., Hanai, N., Tajika, M., Shimizu, Y., Niwa, Y., Ito, H. and Matsuo, K. "Across-Site Differences in the Mechanism of Alcohol-Induced Digestive Tract Carcinogenesis: An Evaluation by Mediation Analysis." *Cancer Res*, 80(7): 1601-1610, 2020.

## 6. 論文発表

他がん種を含めた臓器横断的検討とするため発表は行っていない。