

日本人における transporter associated with antigen processing 遺伝子多型と大腸がん感受性との関連性の検討

学位名	博士(医学)
学位授与機関	宮崎大学
学位授与番号	17601甲第8号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10458/5463">http://hdl.handle.net/10458/5463</a>

## 学 位 論 文 要 旨

博士課程 ①・乙	第 8 号	氏 名	山内 武紀
[論文題名]			
The genotype of the transporter associated with antigen processing gene affects susceptibility to colorectal cancer in Japanese 日本人における transporter associated with antigen processing 遺伝子多型と大腸がん感受性との関連性の検討 Environmental Health and Preventive Medicine, 19(4): 265-70, 2014			
[要 旨]			
【背景】			
<p>大腸がんは日本において最もよく認められるがんの一種である。大腸がん発症にかかわる要因としてこれまでの研究により、喫煙や化学物質の曝露といった環境要因が明らかになってきたが、患者側の要因である遺伝的要因については不明な点が多かった。近年、遺伝子多型と疾患との関連についての研究が多く行われており、遺伝的要因によって疾患リスクが異なることが報告されている。主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) のクラス I 分子である TAP (transporter associated with antigen processing) 遺伝子は、病原体やがん細胞由来ペプチドを小胞体へと輸送するトランスポーターであり、がん細胞の免疫回避に関わっていることが最近の研究で示唆されている。そこで、本研究では TAP 遺伝子における一塩基多型 (rs735883; C/C: 野生型, C/T: ヘテロ型, T/T: 変異型) と大腸がん発症との関連を明らかにすることを目的とした。</p>			
【材料と方法】			
<p>143 名の大腸がん患者 (ケース群) と 243 名の非大腸がん患者 (コントロール群) を宮崎大学医学部付属病院および産業医科大学付属病院でリクルートした。インフォームドコンセントを徹底した上で、対象者から血液を採取し、病歴・居住地・職業等を含む質問紙調査を実施した。また、採取した血液から DNA を抽出して PCR-RFLP 法により被験者の TAP1 遺伝子型を決定した。全ての統計解析は R (バージョン 2. 15. 1) で行った。</p>			
【結果】			
<p>年齢、性別、喫煙状況についてはケース群、コントロール群の両群間に有意な差は認められなかった。また、各遺伝子型の割合はハーディ・ワインベルグ平衡を満たしてい</p>			

た。多変量ロジスティック回帰分析を行って年齢、性別および喫煙状況で調整したオッズ比を算出したところ、ヘテロ型、変異型、ヘテロ型 + 変異型の調整オッズ比（括弧内は 95%信頼区間）はそれぞれ 2.27 (1.43 - 3.67)、1.95 (CI 0.88 - 4.30)、2.22 (1.42 - 3.55) となり、ヘテロ型およびヘテロ型 + 変異型で有意であった。なお、変異型では有意差は認められなかったものの、傾向検定では有意な結果となった。

日本人においては性別と喫煙状況に強い関連があることから、次に喫煙状況で層化して大腸がんと *TAP1* 遺伝子多型の関連を調べた。その結果、非喫煙群における調整オッズ比は、ヘテロ型、変異型、ヘテロ型 + 変異型でそれぞれ 1.94 (1.02 - 3.75)、2.04 (0.62 - 6.58)、1.95 (1.05 - 3.72) となり、ヘテロ型およびヘテロ型 + 変異型で有意な結果となった。同様に、禁煙者も含めた喫煙群においては各々の遺伝子型の調整オッズ比は 2.84 (1.43 - 5.92)、1.98 (0.64 - 5.83)、2.69 (1.37 - 5.51) となり、ヘテロ型およびヘテロ型 + 変異型で有意であった。

最後に性別で層化し、各階層で遺伝子型と大腸がんの関連を検討した。その結果、男性においては年齢と喫煙状況で調整したオッズ比がヘテロ型、変異型、ヘテロ型 + 変異型でそれぞれ 2.04 (1.11 - 3.84)、2.38 (0.86 - 6.61)、2.09 (1.15 - 3.87) となり、ヘテロ型およびヘテロ型 + 変異型で有意であった。女性においては、調整オッズ比がそれぞれ 2.91 (1.40 - 6.32)、1.45 (0.36 - 5.10)、2.63 (1.29 - 5.62) となり、男性と同様にヘテロ型、ヘテロ型 + 変異型で有意な結果となった。

#### 【考察】

変異型においては層化の有無にかかわらず、調整オッズ比が有意ではなかった。しかし、全体での統計学的パワーは 0.8 を超えているものの、変異型のみに対する統計学的パワーは 0.8 を下回っていることから、変異型の対象者が少なかったことが示唆される。

我々が検討した rs735883 多型は *TAP1* 遺伝子のイントロン 7 における E2F8 結合ドメイン内に存在する。E2F8 は E2F ファミリーに属する転写因子であり、細胞周期やアポトーシスに関与する遺伝子群の発現を調節していることが知られている。E2F8 は通常プロモーター領域またはイントロン 1 にしか結合しないとされているが、もし他のイントロンにも結合して作用していた場合、エクソン 8 の転写効率等に影響を及ぼしている可能性が考えられる。本研究で検討した遺伝子多型が大腸がん発症と関連する機能的なメカニズムは不明であり、今後検討していく必要がある。

これまでに、喫煙等の発がん物質曝露が大きい場合、遺伝子多型の効果が観察されなくなることが報告されているが、rs735883 多型の場合は喫煙で層化した場合にも効果が認められる。したがって、rs735883 多型は大腸がん発症と非常に強く関連することが示唆される。また、層化による解析の結果、ヘテロ型の調整オッズ比は喫煙群の方が非喫煙群よりも大きく、男性よりも女性の方が大きかった。よって、遺伝子型と性別お

よび喫煙状況に弱い交互作用がある可能性が考えられた。そこで、交互作用も含めた多変量ロジスティック回帰分析を行ったが、有意な交互作用は認められなかった。

本研究においては、層化の有無にかかわらずヘテロ型およびヘテロ型 + 変異型の調整オッズ比は有意に大きな値であった。このことから、*TAP1* 遺伝子における一塩基多型(rs735883)は大腸がん発症と強く関連し、変異アレルである T アレルはリスク因子であることが強く示唆された。(2259 文字)

備考 論文要旨は、和文にあつては2,000字程度、英文にあつては1,200語程度とする。