

論文の内容の要旨

論文題目 Molecular epidemiology of oral cancer susceptibility genes in Southern Thailand

(タイ国南部の口腔癌と関連遺伝子の分子疫学的研究)

氏名 キェタップチュー スパーブ

口腔扁平上皮癌は世界中、特に発展途上国で、男女を問わずよく見られる悪性腫瘍であるため、広く関心が持たれている。口腔扁平上皮癌は東南アジアでも好発するが、タイでは男性の癌のうちで上位4番目に数えられている。タイでは口腔扁平上皮癌は南部において発症頻度が最も高くなっており、タイ南部における10万人当りの年齢標準化罹患率(ASR)は、男性と女性で、それぞれ12.9と3.5となる。この地域における口腔扁平上皮癌発症の危険因子として、生活様式、習慣、特に喫煙、飲酒、およびビンロウ椰子噛みが挙げられる。しかしながら、実際に癌を発症するのは、これらの危険因子に暴露されている人の中でもごく一部であり、従って、個々の人が持つ癌になり易さに関わる遺伝的背景が重要な役割を果たしていると考えられる。すなわち、喫煙による煙や他の有毒物質から発生する発癌物質や発癌物質前駆体を代謝する酵素の分解能、DNA 損傷を修復する修復能、細胞周期のチェックポイント能が口腔扁平上皮癌発症に関与していると考えられ、これらを担う遺伝子の変異と口腔扁平上皮癌発症に注目し本研究をおこなった。

本研究では、口腔癌患者106人と対照健常者164人を研究対象とした。生活様式、習慣、食餌等の聞き取り調査をおこなったところ、より多くの喫煙者、飲酒者、特にビンロウ椰子愛好者が患者群に見いだされた。ビンロウ椰子を噛む習慣はタイのみならず南アジア・東南アジア・オセアニアに古くからある。この習慣はタイではここ10年の間に急速に廃れて来ているが、南部タイでは高齢者にいまだ愛好者は多く口腔癌の発症に要因の一つとなっていると考えられた。

発癌物質の代謝活性化(フェーズ I)と解毒(フェーズ II)にかかわる酵素(XMEs)に活性変化をもたらす遺伝的多型が知られている。多くの XMEs の遺伝子多型が、口腔扁平上皮癌を含む癌の発症感受性に関与していることが報告されてきた。同様に、多くの DNA 修復遺伝子も多型性を示し、癌との関連が報告されてきた。しかしながら疫学的研究によりもたらされたデータは矛盾する結果を示していた。それらの矛盾の背景として、研究対象である民族集団の違いや、癌の種類が考えら

れた。本研究は、タイにおける口腔扁平上皮癌と関連する遺伝的多型との関連を見いだすことを目的とした。XMEs 遺伝子に関しては7遺伝子 8 多型について検索した。すなわち、phaseI 酵素群に見られる、CYP1A1Ile462Val、CYP2E1 5'フランキンゲ *PstI* 多型、MPO-463 多型、および phaseII 酵素群では、GSTM1 欠損、GSTT1 欠損、GSTP1 Ile105Val、EPHX1 Try113His、EPHX1 His139Arg についてである。DNA 修復遺伝子に関しては、5 遺伝子、9 多型、XRCC1(Arg194Trp、Arg399Gln)、XRCC3 Thr241Met、XPD(exon6、Lys751Gln)、XPC(-PAT、exon15)、MGMT(Trp65Cys、Leu84Phe)を検索した。がん抑制遺伝子の1つ p53 については、コドン 72 多型を調べた。実験手法としては、PCR-RFLP 法を用い、遺伝子型の判定をおこなった。

XMEs 遺伝子の対照健常者における遺伝子型頻度は、以下のごとくであった。CYP1A1 Ile462Val では、Ile/Ile、Ile/Val、Val/Val がそれぞれ 54.7%、37.9%、7.9%であった。CYP2E1 5'フランキンゲ *PstI* 多型では、c1/c1、c1/c2、c2/c2 がそれぞれ 79.9%、18.9%、1.2%であった。MPO-463 多型では、GG、GA、AA がそれぞれ 64.6%、31.1%、GG、4.3%であった。GSTM1 欠損は 65.9%、GSTT1 欠損は 36.0%であった。GSTP1 Ile105Val では、Ile/Ile、Ile/Val、Val/Val がそれぞれ 59.7%、40.2%、1.8%であった。EPHX1 Try113His では、が Try/Try、Try/His、His/His がそれぞれ 23.9%、55.2%、20.9%であった。EPHX1 His139Arg では、His/His、His/Arg、Arg/Arg がそれぞれ 59.8%、38.4%、1.8%であった。患者におけるそれぞれの遺伝子型頻度で対照群と有意に異なるものはなかった。XMEs 多型と口腔扁平上皮癌に関する危険率について回帰分析をおこなったところ、統計的に有意な違いは見いだされなかった($p>0.05$)。また、危険因子となる習慣と XMEs 多型とが関連し、口腔扁平上皮癌発症に関する危険率を左右することもなかった。以上のことから、タイにおいては XMEs 遺伝子多型で口腔扁平上皮癌発症感受性に関連するものは無いことが判った。

DNA 修復遺伝子の多型と口腔扁平上皮癌のリスクに関しては、XRCC3 241Met が有意な危険因子として見いだされた($OR=3.3$ 、 $95\%CI=1.31-8.36$ 、 $p=0.01$)。危険因子と考えられている対立遺伝子の3つの組合せ、XRCC3 241Met、XRCC1 194Trp、および XPD exon6 は危険度を有意に増加させることが判明した($OR=9.43$ 、 $95\%CI=1.98-44.9$ 、 $p<0.01$)。さらに、喫煙者と飲酒者において、XRCC1 194Trp がリスクを有意に上昇させていることが観察された($OR=3.37$ 、 $95\%CI=1.41-8.02$ 、 $p<0.01$)。XPD exon6 多型は非喫煙者と非飲酒者において危険因子として同定された($OR=4.10$ 、 $95\%CI=1.20-14.0$ 、 $p=0.03$)。男性では、XRCC1 194Trp と XRCC3 241Met 変異型を持つことが、かなり高いリスクとなり($OR=2.72$ 、 $95\%CI=1.34-5.52$ 、 $p<0.01$ 、 $OR=2.95$ 、 $95\%CI=1.12-7.75$ 、 $p<0.05$)、一方、女性では XPD exon6 が危険因子として認められた($OR=3.93$ 、 $95\%CI=1.14-13.6$ 、 $p<0.05$)。

p53 コドン 72 多型と口腔扁平上皮癌のリスクには関連は見いだされなかった。また、喫煙習慣、飲酒習慣とも関連は見いだされなかった。

本研究はタイ人集団における口腔扁平上皮癌の発症に関する最初の分子人類学的研究である。解毒・代謝関連酵素遺伝子、DNA 修復遺伝子、癌抑制遺伝子 p53 を含む 13 遺伝子 18 多型について検索した結果、タイにおける口腔扁平上皮癌の発症危険多型として、DNA 修復に関連した XRCC1 194Trp、XRCC3 241Met、および XPD exon6 が見いだされた。興味深いことに、これらの 3 つの遺伝子は異なる DNA 修復の経路に関与しており、このことは、喫煙による煙や他の有毒物質から発生する発癌物質や発癌物質前駆体が誘発する DNA 損傷には異なるタイプの損傷が存在することと対応していた。これらの変異型を保有する、口腔扁平上皮癌を発症しやすい個体では、環境毒の遺伝子損傷に対し、DNA 修復が不十分となり癌化へとつながると考えられた。以上より、本研究ではタイにおける口腔癌発症には、従来提起されていた、解毒・代謝関連酵素遺伝子、

DNA 修復遺伝子、癌抑制遺伝子p53のなかで、DNA 修復遺伝子多型が重要な役割を果たしていることが示された。これら宿主の感受性遺伝子多型情報を用いることで、タイの口腔癌の早期診断に貢献が期待できる。また、本研究を遂行する過程で得られた13遺伝子18多型のデータセットは、これからのタイにおけるヒトゲノム多様性研究に資するところが大きいと思われる。