



飲酒による膵臓がん発がんのメカニズムの一端に迫る

ハイライト

- 膵臓がんの症例対照研究から、日本人の約半数にあたる遺伝子的にお酒の弱い人に見られる飲酒行動の抑制が、膵臓がんのリスクを下げることに寄与していることが示された
 - 膵臓がんの発生リスクとしてこれまで考えられていた飲酒に加え、アルコール由来でない物質が関わっている可能性が示唆された
 - 膵臓がん発がんメカニズムのさらなる解明や、本邦における遺伝的背景を考慮した膵臓がん予防促進が期待される
-

膵臓がんは、初期にはほとんど症状がなく、発見時には進行していて治療困難な場合が多い予後不良ながんで、予防可能なリスク因子の同定は公衆衛生上重要な課題の一つとなっています。

愛知県がんセンターがん情報・対策研究分野（伊藤秀美分野長）の小柳友理子主任研究員及びがん予防研究分野の松尾恵太郎分野長らは、膵臓がんの症例対照研究を行い、日本人にとっても飲酒が膵臓がんのリスク因子であることを確認しました。

その上で、日本人の約半数がもつ、アルコールの代謝産物であるアセトアルデヒド¹⁾の代謝に関わる*ALDH2* (Aldehyde dehydrogenase2:2型アルデヒド脱水素酵素) 遺伝子の変異（一般的にお酒に弱くなる遺伝子変異）は、膵臓がんリスクを上昇させる発がん効果を持つ一方で、飲酒行動の抑制を介し膵臓がん発がんへの保護的効果を併せ持つことを明らかにしました。さらに、今回の研究では、膵臓がんの発がんに、*ALDH2*により代謝される物質の中でもアルコール由来ではない物質が関与する可能性も示されました。これらの研究結果は、アルコール由来のアセトアルデヒドが膵臓がんの発がんに否定的であっても、飲酒抑制は発がんリスクを下げる効果があることを示しており、*ALDH2*遺伝子に変異のない、一般的にお酒に強い人も、飲酒を制限することにより膵臓がんリスクを低下させうることを示しています。

この研究で得られた新たな知見は、膵臓がん発がんメカニズムの解明と、遺伝的背景を考慮した膵臓がん予防促進に寄与すると考えられます。

本研究は、日本癌学会機関誌「Cancer Science」2022年4月号に掲載されました。

研究の背景

飲酒の重要な発がんメカニズムの一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損傷があります。ALDH2は、アルコールが代謝されてできるアセトアルデヒドを無害な物質に分解する酵素で、日本人の約半数が、*ALDH2*遺伝子上の1つの塩基がGからAに変異した“Aアレル”を保有しています(rs671多型²⁾)。Aアレル保有者はアセトアルデヒドの分解能力が低く、一般的にお酒に弱いとされる人たちで、飲酒によるアセトアルデヒド曝露量の上昇に伴い、頭頸部や食道、胃など様々ながんのリスクが高まることが知られています。一方で、rs671多型のAアレル保有者はアセトアルデヒドが体内に蓄積することで引き起こされるフラッシング反応³⁾により、飲酒行動が抑制され、発がんリスクの低下も認められます。

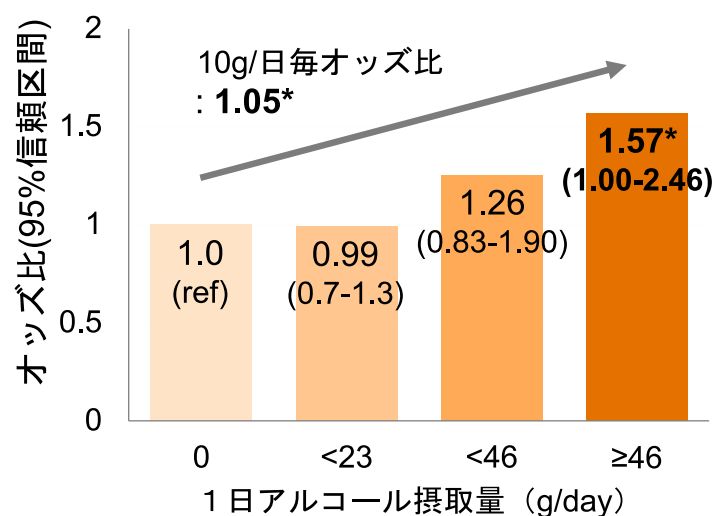
このような飲酒、およびALDH2による発がんへの関与が、膵臓がんにも当てはまるのかを検討することで、日本人集団における飲酒行動と膵臓がんとの関連及びその背後にあるメカニズムを明らかにすることが、本研究の目指すところです。

研究内容と成果

本研究の対象者は、愛知県がんセンターで25年にわたって実施されてきた大規模病院疫学研究(HERPACC⁴⁾研究)の参加者より選出された膵臓がん症例426人と性・年齢を適合させた非がん対象者1456人です。

飲酒は膵臓がんのリスク因子であることが、欧米人を対象とした研究では示されていました。これまで日本人集団でのエビデンスは乏しかったのですが、本研究の結果、日本人にとっても飲酒は膵臓がんリスクと有意に関連し、特に多量飲酒(1日アルコール摂取量46g以上=日本酒換算1日2合以上)者は非飲酒者と比べて1.57倍高い膵臓がんリスク(オッズ比【95%信頼区間】: 1.57【1.00 - 2.46】)が認められ、欧米人同様、日本人でも飲酒は膵臓がんのリスク因子であることが確認されました(図1)。

図1. 飲酒の膵臓がんリスクとの関連

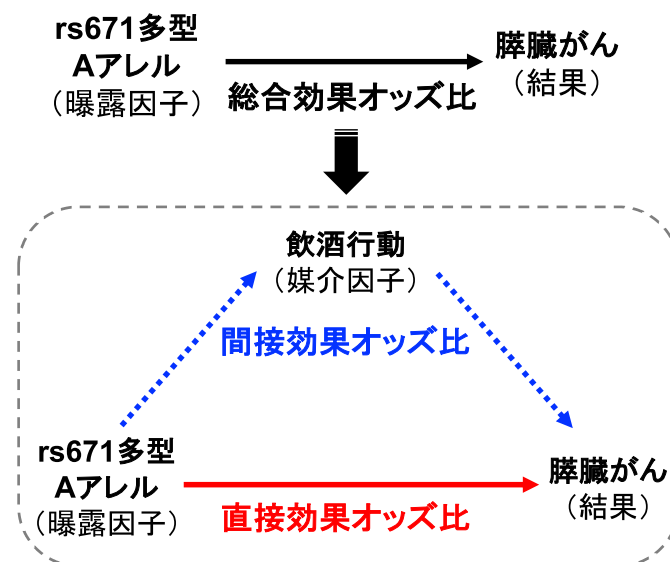


*統計学的有意

しかし、rs671 多型の A アレルと飲酒が組み合わさる事によりリスクがより高くなる効果（遺伝子・環境要因交互作用）を評価したところ、これまでの先行研究と同様に、本研究でも有意な交互作用は認められませんでした（ P 値 >0.1 ）。このことは飲酒の膵臓がん発がんに対する効果は rs671 多型の A アレル保有者と非保有者との間で変わらないことを示しています。つまり、rs671 多型の A アレル保有者の飲酒によるアセトアルデヒド曝露量増加は膵臓がんの発がんに関与せず、飲酒と膵臓がんとの関連には、酸化ストレスや飲酒による膵炎など、別の要因が考えられ、他のがんで明らかになっているようなアルコール由来のアセトアルデヒドによる DNA 損傷ではないことを示唆しています。

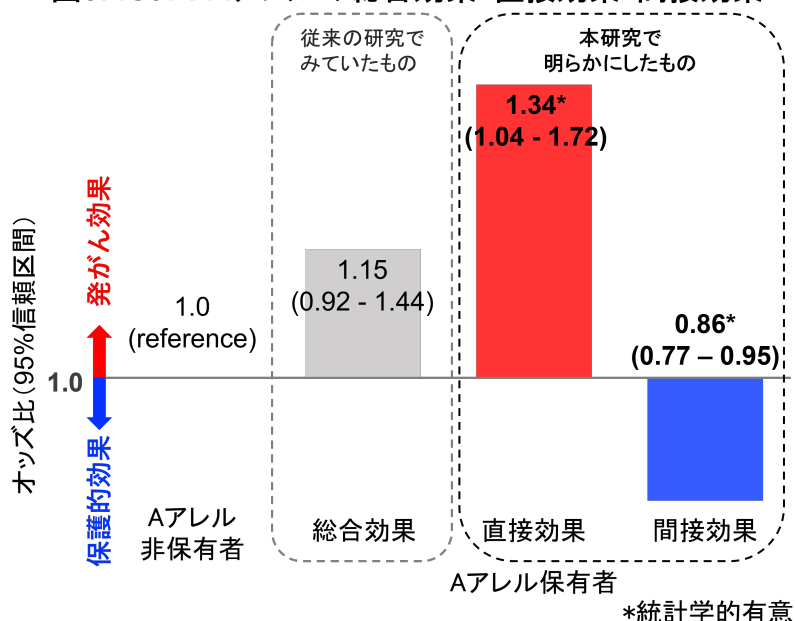
そこで、rs671 多型の A アレルの、ALDH2 が本来の働きをしないことにより発がんリスクを上昇させる効果（直接効果）と飲酒行動を抑制し発がんリスクを低下させる効果（間接効果）の相反する 2 つの効果を媒介分析⁵⁾という疫学的手法を用いて、区別して評価することを試みました（図 2）。

図2. rs671多型と飲酒行動と膵臓がんの因果関係図



その結果、rs671 多型の A アレルの有意差の認められなかった総合効果（総合効果オッズ比【95%信頼区間】：1.15【0.92 - 1.44】）は、有意な発がん効果（直接効果オッズ比【95%信頼区間】：1.34【1.04 - 1.72】）と有意な保護的効果（間接効果オッズ比【95%信頼区間】：0.86【0.77 - 0.95】）に分けられることが明らかになりました（図 3）。

図3. rs671 Aアレルの総合効果・直接効果・間接効果



ALDH2により代謝される物質はアルコール由来のアセトアルデヒド以外にも、タバコ煙に含まれるホルムアルデヒドや体内で合成されるアルデヒド（内因性アルデヒド）などの発がん物質も知られています。飲酒によるアセトアルデヒド曝露量の増加が、膵臓がんの発がんリスクに関与しない可能性があるにも関わらず、*ALDH2* 遺伝子の rs671 多型の A アレル保有者に直接的な発がん効果が高いという結果がでたことは、アルコール由来のアセトアルデヒド以外の ALDH2 が代謝する物質が膵臓がん発生に関与する可能性を示唆しており、今後そのような物質の特定が重要であると考えられます。

また、rs671 多型の A アレル保有者が飲酒行動の抑制によって膵臓がんの発がんに対して保護的効果を併せ持つことが明らかになった結果から、rs671 多型の A アレル非保有者についても、飲酒を控えることで膵臓がんリスクを低下させうることを示しています。

今後の展望

本研究の知見をもとに、膵臓がん発がんメカニズムのさらなる解明や、本邦における遺伝的背景を考慮した膵臓がんの個別化予防促進を目指します。

研究支援

文部科学省：特定領域研究 (17015018)、新学術領域研究 (221S0001)

日本学術振興会：JP26253041、JP15H02524、JP16H06277、JP18H03045、JP19K19425

厚生労働省：第3次対がん10か年総合戦略研究費

用語解説

1) アセトアルデヒド

アルコールの最初の代謝産物。フラッシング反応（顔が赤くなる、頭痛、動悸、吐き気など）を

引き起こし、ヒトへの発がん性が示唆されている。ヒトの体内では主に ALDH2 により酢酸へと代謝され無毒化される。

2) rs671 多型

ALDH2 遺伝子多型のひとつ。*ALDH2* 遺伝子の塩基配列の特定の箇所でグアニン (G) がアデニン (A) に置き換わり、504 番アミノ酸であるグルタミン酸がリシンに置き換わることで、*ALDH2* 酵素活性に影響を与える。

3) フラッシング反応

少量の飲酒で、顔が赤くなる、頭痛、動悸、吐き気などが起こること。アセトアルデヒドが蓄積されることが主な原因となって起こり、*ALDH2* rs671 多型の A アレル保有者に多くみられる。

4) HERPACC (Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center)

愛知県がんセンターにおいて 1988 年より実施されている大規模病院疫学研究。初診患者を対象に詳細な生活習慣に関するアンケート調査と、臨床情報及び血液サンプルの収集を行っている。

5) 媒介分析

曝露因子と結果との間に媒介因子が介在しているモデルを検討する統計解析手法。曝露因子から結果への総合効果を曝露因子から結果への直接効果と曝露因子から媒介因子を介しての結果への間接効果を分けて定量化することができる。

掲載論文

【タイトル】

New insights into the genetic contribution of *ALDH2* rs671 in pancreatic carcinogenesis: evaluation by mediation analysis

【著者】

Yuriko N. Koyanagi, Isao Oze, Yumiko Kasugai, Yukino Kawakatsu, Yukari Taniyama, Kazuo Hara, Yasuhiro Shimizu, Issei Imoto, Hidemi Ito, Keitaro Matsuo

【掲載誌】

Cancer Science

問合せ先

<研究に関すること>

愛知県がんセンター がん予防研究分野

分野長 松尾恵太郎

〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1

Tel : 052-762-6111 (内線 7080)

E-mail : kmatsuo@aichi-cc.jp

愛知県がんセンター がん情報・対策研究分野

主任研究員 小柳友理子

〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1

Tel : 052-762-6111 (内線 7082)

E-mail : ykoyanagi@aichi-cc.jp

<広報に関すること>

愛知県がんセンター 運用部経営戦略課

虫鹿友規

Tel : 052-762-6111 (内線 2521)

Fax : 052-764-2963

E-mail : tmushika@aichi-cc.jp