

[市民公開講座 3]

がんリスク要因としての遺伝子に関して

—分子疫学研究から考える—

松尾恵太郎

愛知県がんセンター研究所 がん予防研究分野

疾病のリスク要因は大きく環境要因、遺伝要因に大別できる。遺伝要因はさらに単一遺伝子疾患の遺伝要因、多因子疾患の遺伝要因に大別される。本稿では、特に多因子疾患の遺伝要因をその研究ターゲットとする分子疫学 (Molecular Epidemiology) の観点から見たがんリスクに関して述べる。

分子疫学において重要な概念として、遺伝子環境要因相互作用 (Gene-Environment Interaction) がある。これは環境要因と遺伝要因の効果が組み合わさって認められる現象を指す。分子疫学では、検討対象となる環境要因とその環境要因の代謝等に関する遺伝子の多型性から遺伝子環境要因相互作用を明らかにすることにより、発がんの背景メカニズムに迫るアプローチが一部の研究者により実施されてきた。分子疫学は、動物を用いた発癌実験研究に類似した知見をヒト集団で得る研究手法として注目を浴びた。また、遺伝子環境要因相互作用は、遺伝情報を用いた個別化予防を考える上で重要なものとも捉えられている。

遺伝子環境要因相互作用の典型的な例として、飲酒関連がんである食道がんに対する飲酒行動と、エタノールの代謝産物であるアセトアルデヒドを代謝する酵素 ALDH2 の遺伝子多型 (rs671, Glu504Lys) が挙げられる。アセトアルデヒドの代謝能力の低い遺伝子型を持つ人における飲酒による食道がんリスクは、代謝能力の高い遺伝子型を持つ人のそれよりも大幅に大きなものとなる (Matsuo K et al. Carcinogenesis 2001)。本現象は、飲酒関連がんである頭頸部がんでも同様に認められている。一連の結果は、ALDH2 遺伝子多型を用いたがんの個別化予防の可能性を示した (Koyanagi et al. Eur J Cancer Prev 2017)。ALDH2 遺伝子多型を用いた研究では、胃がんなどのこれまで飲酒関連がんと見なされていなかったがんにおける発がんを明らかにするに至っており (Matsuo K et al. Carcinogenesis 2013)、アルコール発がんが発がんに関与しているかどうかを明らかにするアプローチとしてユニークである。

かくのごとく、人における発がんに関して個別化の可能性を示唆してきた分子疫学研究であるが、上記例のレベル程度に明確な、がん予防に利用可能な遺伝子環境要因相互作用の発見が殆ど認められない事実直面している。

近年、遺伝子測定技術の発達に基づき、数十万～百万の遺伝子多型を網羅的に測定する全ゲノム関連解析による疾病易罹患性遺伝子の検討がなされている。これにより、がんリスクに影響を与える遺伝子多型が数多く報告されている。網羅的解析により、これまで全く注目されていなかった遺伝子が疾病に関与することを示し、新たな発がんメカニズム解明への端緒を開いている。一方、遺伝子環境要因相互作用そのものを目標とした全ゲノム関連解析は殆ど成功例を認めない。この背景には、全ゲノム関連解析がその網羅的という特性から払わねばならない代償としての多重比較対策がある。そもそも遺伝子環境要因とは注目した環境要因と、それに関連する遺伝子との関連を見る事を念頭に入れたものであり、網羅的な解析にはなじまないのかもしれない。全ゲノム関連解析による遺伝子環境要因相互作用の報告の欠如は必ずしも、遺伝子環境要因と呼ばれる現象そのものの欠如を意味しない事に注意する必要がある。がんの個別化予防に繋がるさらなる知見を得るためにも、新たな方法論が求められている。