

氏 名（本籍） きく ち あき こ
 菊 地 章 子

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 博 第 2 1 5 5 号

学位授与年月日 平 成 16 年 9 月 22 日

学位授与の条件 学位規則第4条第1項該当

研 究 科 専 攻 東北大学大学院医学系研究科
 （博士課程）医科学専攻

学 位 論 文 題 目 Association of heme oxygenase-1 gene pro-
 moter polymorphism with susceptibility to
 lung adenocarcinoma
 （肺腺癌の発症とヘムオキシゲナーゼ1遺伝子多
 型性との関連）

（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員 教授 佐々木 英 忠 教授 近 藤 丘

教授 柴 原 茂 樹

論文内容要旨

背景

肺腺癌は主に女性や喫煙歴のない男性に多いとはいえ、喫煙と関連するという報告が増えてきている。ヘムオキシゲナーゼ1 (HO-1) はヘムを酸化的に分解し、その過程で生成されるビリルビンには抗活性酸素作用があり、タバコに含まれるオキシダントや芳香族炭化水素に対する細胞保護作用を持つ。ヒト HO-1 遺伝子の 5'上流域における (GT)_n 反復配列はその反復回数に多型性を持ち、その反復回数が多いほど HO-1 の誘導が抑制される。ここでは、HO-1 遺伝子上の (GT)_n 反復配列の長さ と肺腺癌の発症との関連を検討した。

方法

151 例の肺腺癌患者と 153 例のコントロール群から末梢血を採取し、DNA を抽出した。これを鋳型として (GT)_n 反復配列を含む HO-1 遺伝子の 5'上流域をポリメラーゼ・チェーン・リアクション (PCR) により増幅した。この PCR 産物を蛍光法自動 DNA シークエンサーで分析し、(GT)_n 反復配列数を算出した。

結果

(GT)_n 反復配列の多型性は 3 群に分けることが出来る：class S (<27 repeats), class M (27 ≤ and <33 repeats), class L (≥33 repeats)。

Class L アリルの割合は、コントロール群の 13% に対して肺腺癌患者では 19% と有意に大きく、class L のその他の class に対するオッズ比は 1.6 (95%CI 1.0-2.5, p<0.03) であった。一方 6 種の遺伝子型を L アリルの有無により L-allele carriers (L/L, L/M, L/S), non-L-allele carriers (M/M, M/S, S/S) に分類した。L-allele carriers の頻度は肺腺癌患者で 36%、コントロール群で 24% と肺腺癌患者群で有意に高く、L-allele carriers の non-L-allele carriers に対するオッズ比は 1.8 (95%CI 1.1-3.0, p<0.02) であった。

また喫煙歴のある肺腺癌患者 (73 例) とコントロール群 (69 例) で検討したところ、L-allele carriers の割合は喫煙歴のある肺腺癌患者において有意に大きかった (41% 対 22%, p<0.02)。L-allele carriers の non-L-allele carriers に対するオッズ比は 2.5 (95%CI 1.2-5.2) であった。しかしながら、喫煙歴のない肺腺癌患者群 (78 例) とコントロール群 (84 例) の間には、L-allele carriers の割合に差は認められなかった。

結 論

以上の結果から、日本人喫煙者における肺腺癌の発症と HO-1 遺伝子上の (GT)_n 反復配列の長さには関連性があると推測された。

審査結果の要旨

肺癌は日本人における癌死亡のうち第一位を占めるものであり、その発症のメカニズムや予防に関する研究が近年さらに重要性を増してきている。肺癌の主要な原因は喫煙であるが、喫煙者のうち肺癌を発症するのは20%に満たないという報告から、個人の発癌物質に対する感受性の違いが注目されている。

本研究は、抗酸化酵素の一つであるヘムオキシゲナーゼ1 (HO-1) のプロモーター領域における多型性が、日本人喫煙者における肺腺癌の発症と関連があることを示したものである。ヘムオキシゲナーゼ1はヘムを酸化分解し、その過程で生成されるビリルビンには抗酸化作用があり、タバコに含まれるオキシダントや芳香族炭化水素に対する細胞保護作用を持つ。ヒトHO-1遺伝子の5'上流域における(GT)_n反復配列はその反復回数に多型性を持ち、その反復回数が多いほどHO-1の誘導が抑制される。本研究では151例の肺腺癌患者と153例のコントロール群のHO-1遺伝子における(GT)_n反復配列を解析した。反復回数の多いアリルを含む遺伝子型の割合は喫煙歴のある肺腺癌患者群で有意に大きかったが、喫煙歴のない肺腺癌患者群ではコントロール群との差は認められなかった。一方これまで喫煙と強い関連があるとされてきた肺扁平上皮癌症例の反復回数の多い遺伝子型の割合もコントロール群との差を認めなかった。

以上の結果は、HO-1遺伝子上の(GT)_n反復配列の長さが日本人喫煙者における肺腺癌の発症と関連性があるということを示している。つまり酸化ストレスに対するHO-1の誘導が制限される個体では、タバコやその他の発癌因子に曝露された場合の肺腺癌発症の危険率が高まる可能性がある。これは先に述べた個人の発癌物質に対する感受性の違いを説明できる点で重要であり、画期的な研究である。肺腺癌は日本人における肺癌の中で約50%を占める最も多い組織型で、本研究ではその約半数が喫煙者であった。よって予防医学的な面で、個人が将来肺癌を発症する危険性を予測できるということは、禁煙指導などの生活指導に役立つ可能性があり、大変有用である。従って本研究は学位論文に値するものである。