

公益財団法人 お酒の科学財団
2023 年度研究助成 最終報告書

代表研究者	氏 名	小柳 友理子	
	所属機関 役職	愛知県がんセンター がん予防研究分野 ユニット長 (助成開始時： 愛知県がんセンター がん情報・対策研究分野 主任研究員)	
研究領域 公衆衛生学領域			
研究課題名 媒介分析による臓器別に異なる飲酒関連がんの背景メカニズムの解明			
助成期間		2023 年 4 月～2025 年 3 月	
共同研究者			
氏 名		所属機関および役職	担当分野
伊藤 秀美		愛知県がんセンター 分野長	がん疫学

研究実績の概要

飲酒は主要ながんリスク要因であり、飲酒の重要な発がんメカニズムの一つにアルコール代謝産物であるアセトアルデヒドによる DNA 損傷がある。申請者らは、「媒介分析」という疫学研究解析手法を用い、アセトアルデヒド代謝に関わる *ALDH2* (2 型アアルデヒド脱水素酵素) 遺伝子上の一塩基多型 (SNP) rs671 (NM_000690.4: c.1510G>A [p.Glu504Lys]) のがんリスクへの効果を、飲酒行動を介する間接効果と飲酒行動を介さない直接効果に分離した (文献 1、2)。その結果、飲酒関連がんは、アセトアルデヒドが原因となるがん種 (上部消化管) と、原因とならないがん種 (大腸・膵臓) に区別される可能性を見出した。rs671 は日本人の飲酒行動を決定する最も強力な遺伝要因であるが、申請者らが行なった rs671 遺伝型層別ゲノムワイド関連解析 (GWAS) により飲酒行動に関連する rs671 以外の 7 つの SNP が特定された (文献 3)。

本研究ではまず、GWAS で同定された 7 つの SNP と代表的な飲酒関連疾患である食道がんのリスクとの関連を検討するため、愛知県がんセンター病院疫学研究 (HERPACC) とバイオバンク・ジャパン (BBJ) により収集された食道がん症例群と非がん対照群を用いた食道がん症例対照研究を行った。その結果、*ALDH1B1* rs2228093 と *GOT2* rs73550818 を除く 5 つの SNP が食道がんリスクと関連することが明らかとなり、その内 4 つが食道がんリスクに対して rs671 GA 型と「交互作用」を伴って関連していることが示唆された (P 値 < 0.05)。つまり、rs671 GA 型の人では、4 つの SNP の遺伝型によっては、遺伝型が組み合わさることによる発がん上乗せ効果の分、食道がんのリスクが高くなるということが分かった。

さらに、飲酒行動を中間因子とした「媒介分析」により、各 SNP の飲酒関連がんリスクに対する効果を、「直接効果」と飲酒行動を介した「間接効果」に分けて定量化することで、各 SNP の発がんへの遺伝的寄与を臓器横断的に評価した。その結果、ほとんどの SNP において中間因子を介した効果 (間接効果) が認められた。これらの間接効果は、飲酒 GWAS で認められた飲酒量への効果と同じ方向性を示しており、各 SNP が飲酒行動の変化を通じて、食道がんを中心とした上部消化管がん (頭頸部がん、食道がん、胃がん) の発がんを促進または抑制する可能性が示唆された。一方で、飲酒行動の変化を介さない経路による効果 (直接効果) を有する SNP が存在することも明らかとなった。

以上のように、本研究は、日本人集団における複数の飲酒関連 SNP の発がんへの遺伝的寄与を定量的に評価した大規模な試みであり、がん種ごとのメカニズムの違いや遺伝型に応じたリスクプロファイルの重要性を示した。今後は、J-MICC 研究などの独立集団による再現解析を通じて結果の妥当性を検証し、さらに詳細な部位別・遺伝型別解析を進めることで、個別化されたがん予防戦略の構築につなげていく。

本文

1. 研究開始当初の背景

「媒介分析」は、曝露因子のアウトカムへの総合効果を、中間因子を介さない効果（直接効果）と中間因子を介する効果（間接効果）に分解して定量できる解析手法である。申請者らは、本手法を用いた愛知県がんセンターにおける大規模病院疫学研究（HERPACC）での一連の研究で、*ALDH2* rs671 (G>A) が有する発がんリスクを上昇させる直接効果と飲酒行動抑制を介し発がんリスクを低下させる間接効果という 2 つの相反する効果に分解し、従来の手法では検出できなかった関連を明らかにしてきた（文献 1、2）。

消化管がんの臓器横断的な症例対照研究では、rs671 の直接効果が上部消化管でのみ認められること、アセトアルデヒドの発がん効果の大きさが臓器毎に異なることから、飲酒発がん機序には臓器特異性があることを示した。一方で、間接効果は上部・下部消化管ともに認められ、rs671 が飲酒行動の抑制を介した臓器横断的な発がん保護的效果を示したことから、このバリエント (rs671 A アレル) の非保有者が飲酒行動への介入で消化管がん全体の予防効果の見込めるハイリスク集団であることを明らかにした（文献 1）。膵臓がんの症例対照研究では、rs671 の飲酒行動抑制を介した膵発がんへの保護的效果に加えて、飲酒以外の要因（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）が膵発がんに寄与する可能性を見出した（文献 2）。

ALDH2 rs671 (G>A) は、日本人の飲酒行動に影響を与える最も強力な遺伝的要因として知られ、遺伝型によって飲酒行動に明確な違いがある。GG 型の場合、アセトアルデヒドを代謝できるため飲酒後のフラッシング反応が起こりにくく、飲酒する傾向にある一方、AA 型はアセトアルデヒドの分解能力が極めて低くほぼ飲酒しない。中間の GA 型は GG 型よりアセトアルデヒドの分解能力が低いものの、人によって幅広い飲酒パターンを示す。rs671 の遺伝型による飲酒行動の違いは、頭頸部がんや食道がんなどの飲酒関連がんのリスクにも大きく寄与する。飲酒してもアセトアルデヒドが蓄積しにくい GG 型と飲酒をしない AA 型は飲酒関連がんのリスクが低いのに対し、GA 型は飲酒によるアセトアルデヒド曝露量の上昇に伴い飲酒関連がんの最も高いリスクを有する（文献 4）。

飲酒関連がんのさらなる発がんメカニズム解明のため、GA 型の幅広い飲酒行動を決定する遺伝的要因の同定は重要である。そこで申請者らは、日本人集団約 17 万 6 千人を対象に、rs671 遺伝型別で飲酒行動に関連する SNP を探索する GWAS を行った。その結果、7 つの遺伝子領域上の SNP (*GCKR* rs1260326, *KLB* rs28712821, *ADH1B* rs1229984, *ALDH1B1* rs2228093, *ALDH1A1* rs8187929, *ALDH2* rs79463616, *GOT2* rs73550818) が、rs671 遺伝型との組み合わせによって異なる効果を発揮する「交互作用」という現象を伴って飲酒行動に影響を与えることをつきとめた（文献 3）。

2. 研究の目的

本研究では、国内有数の病院疫学データおよびゲノムコホートデータを活用し、これまで

rs671 のみに着目して行われた先行研究（文献 1）の成果を、複数の飲酒関連 SNP に拡張する。飲酒行動を中間因子とした「媒介分析」により、各 SNP の飲酒関連がんリスクに対する効果を、「直接効果」と飲酒行動を介した「間接効果」に分けて定量化することで、各 SNP の発がんへの遺伝的寄与を臓器横断的に評価する。本アプローチにより、(1) 新たな発がん機序の推定および、(2) 遺伝的背景を考慮したがん予防介入のための有効なハイリスク集団の特定を目指す。

3. 研究の方法

食道がん症例対照研究

本研究ではまず、rs671 遺伝型層別 GWAS で同定された 7 つの遺伝子領域上の SNP（*GCKR* rs1260326, *KLB* rs28712821, *ADH1B* rs1229984, *ALDH1B1* rs2228093, *ALDH1A1* rs8187929, *ALDH2* rs79463616, *GOT2* rs73550818）と代表的な飲酒関連疾患である食道がんのリスクとの関連を検討するため、HERPACC とバイオバンク・ジャパン（BBJ）により収集された食道がん症例群と非がん対照群を用いた食道がん症例対照研究を行った。

対象者の選定

HERPACC 研究では、HERPACC-2（2001–2005 年）および HERPACC-3（2005–2013 年）の参加者の中から、年齢および性別をマッチさせた症例 692 例および対照 995 例を抽出した。症例は、初診の 3 ヶ月前から 12 ヶ月後の間に愛知県がんセンターで食道がんと診断された初診外来患者と定義した。対照群は、初診時にがんの診断がなく、がんの既往も認められなかった外来初診患者とした。食道がん症例の特定には、国際疾病分類腫瘍学第 3 版（ICD-O-3）の局在コード C15 を使用した。

BBJ 研究では、食道がん症例 416 例および対照 86,515 例を対象とした。症例は、同意取得日から前後 3 ヶ月～12 ヶ月以内に食道がんと診断された者であり、対照はがんの診断歴および既往のない者とした。

遺伝型判定（ジェノタイピング）およびインピュテーションの手法

HERPACC 研究では、参加者から提供された末梢血から Qiagen 社の DNA Blood Mini Kit を用いてゲノム DNA を抽出した。rs671 を含む 8 つの飲酒関連 SNP について、Applied Biosystems 社の 7500 Real-Time PCR System による TaqMan Assay、または Fluidigm 社の JUNO および EP1 System を用いた SNPtype Assay によりジェノタイピングを行った。ただし、rs79463616 はリピート領域内に位置し、PCR によるジェノタイピングが困難であったため、完全連鎖不平衡にある SNP である rs4648328 を用いた。BBJ 研究におけるジェノタイピングおよびインピュテーションの手法については、文献 3 の補足資料「Details of studies」セクションに記載されている。

統計解析

8つのSNPについて、1アレル変化あたりの食道がんリスクに対するオッズ比（OR）を、(1)全体（非層別）、(2)rs671 GG 遺伝型のみ、(3)rs671 GA 遺伝型のみ、の3つの集団でロジスティック回帰モデルにより推定した。HERPACC 研究では性別、年齢、研究バージョン（HERPACC-2/3）を共変量とし、BBJ 研究では性別、年齢、主要成分分析による上位10主成分を共変量とした。研究ごとのORはランダム効果モデルを用いて統合した。

さらに、rs671と各SNPとの交互作用について検討した（rs671 AA 遺伝型保持者は除外）。加法的交互作用として、相対過剰リスク（RERI: Relative Excess Risk due to Interaction）を算出した。統計学的有意水準は多重検定補正として Bonferroni 法を用い、 $P < 0.00625$ ($0.05/8$) を有意とし、 $P < 0.05$ を示唆的有意水準とした。

すべての統計解析は、R（バージョン 4.1.2; The R Foundation for Statistical Computing）または Stata（バージョン 17.0; Stata Corporation, College Station, TX, USA）を用いて実施した。

飲酒関連がん症例対照研究

対象者の選定

HERPACC-2（2001～2005年）および HERPACC-3（2005～2013年）の参加者の中から、頭頸部がん（ $n = 943$ ）、食道がん（ $n = 654$ ）、胃がん（ $n = 1,593$ ）、大腸がん（ $n = 1,247$ ）、膵臓がん（ $n = 421$ ）の5がん種を対象に症例対照研究を実施し、対照群は5,770人を設定した。症例は、愛知県がんセンターの初診外来患者のうち、初診の3ヶ月前から12ヶ月後の期間に、上記5がんのいずれかと診断された者と定義した。対照群は、初診時にがんの診断がなく、がんの既往も認められなかった者とした。

がん種の分類

がんの部位分類には、ICD-O-3を用いた。各がん種のコードは以下の通りである：

- 頭頸部がん：C00–C14, C30–C32
- 食道がん：C15
- 胃がん：C16
- 大腸がん：C18–C20
- 膵臓がん：C25

環境因子の評価

生活習慣等の環境因子に関する情報は、自記式質問票を用いて収集した。飲酒に関しては、まず「飲酒経験の有無（現在飲酒、過去飲酒、非飲酒）」を確認し、過去あるいは現在飲酒者に対しては、飲酒頻度、飲酒種類、および1回あたりの飲酒量を回答させた。こ

これらの情報を基に、1日あたりの平均摂取量 (g/day) を算出した。本研究では、この値を飲酒量の指標として用いた。喫煙については、1日に吸うタバコの箱数 (1パック=20本) と喫煙年数の積である Pack-year を累積喫煙曝露の指標とした。

ジェノタイピング

参加者から提供された末梢血から Qiagen 社の DNA Blood Mini Kit を用いてゲノム DNA を抽出した。rs671 を含む 8 つの飲酒関連 SNP について、Applied Biosystems 社の 7500 Real-Time PCR System による TaqMan Assay、または Fluidigm 社の JUNO および EP1 System を用いた SNPTYPE Assay によりジェノタイピングを行った。ただし、rs79463616 の代理 SNP として完全連鎖不平衡にある rs56884502 を用いた。

統計解析

まず、各がん種に対する飲酒量 (1日あたりのエタノール摂取量の平方根) の影響について、ロジスティック回帰モデルを用いてオッズ比 (OR) および 95%信頼区間 (CI) を算出した。解析は、(1)全体、(2)rs671 GG 遺伝型のみ、(3)rs671 GA 遺伝型のみ、の 3 つの集団で行った。共変量には、初診年齢、性別、HERPACC のバージョン、Pack-year、および非層別モデルでは rs671 遺伝型を含めた。媒介分析では、SNP (1 アレル変化) のがんリスクへの効果 (総合効果) を、飲酒行動 (飲酒量の変化) を介した間接効果と、それ以外の経路による直接効果に分解して評価した (図 1)。解析は STATA の *paramed* コマンドを用いて実施した。中間因子である飲酒量 (平方根変換) を従属変数とする線形回帰モデル、およびがん罹患を従属変数とするロジスティック回帰モデルを用い、共変量として年齢、性別、HERPACC バージョン、Pack-year を含めた。rs671 遺伝型層別 GWAS により rs671 遺伝型によって飲酒行動への影響が異なる SNP が明らかとなったことを考慮して、媒介分析は rs671 遺伝型層別 (rs671 GG 遺伝型のみ、GA 遺伝型のみ) で行った。すべての解析は Stata version 18 (Stata Corporation, College Station, TX, USA) を用いて実施した。統計的有意性は両側 P 値 <0.05 とした。

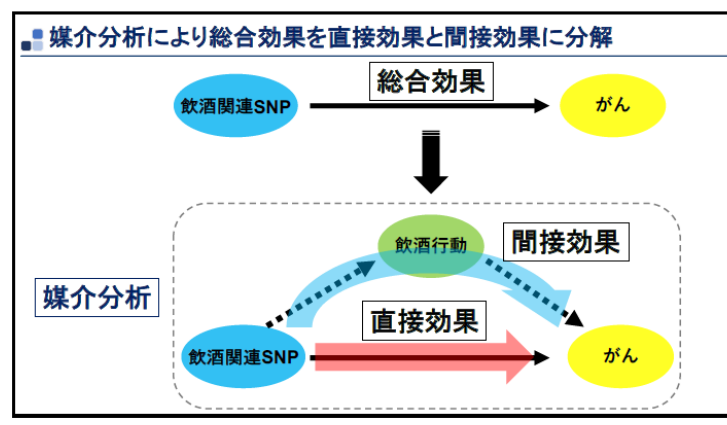


図1. 想定される因果ダイアグラム

各 SNP が肺がんリスクに及ぼす総合効果は、媒介分析により、直接効果と間接効果に分解される。直接効果は、飲酒行動とは独立した経路を介して SNP ががんに与える効果を示す。一方、間接効果は、飲酒行動 (飲酒量の変化) を介して制御される経路による効果を示す。

4. 研究成果

食道がん症例対照研究（文献3）

対象とした7つの SNP（*GCKR* rs1260326, *KLB* rs28712821, *ADH1B* rs1229984, *ALDH1B1* rs2228093, *ALDH1A1* rs8187929, *ALDH2* rs4648328, *GOT2* rs73550818）の詳細を表1に示す。

SNP	Gene	Locus	Position	Ref	Alt	The HERPACC Study		imputation quality score	The BBJ Study	
						Alt freq.			Alt freq.	
						Controls (n = 995)	All cases (n = 692)		Controls (n = 86,515)	All cases (n = 416)
rs1260326	GCKR	2p23.3	27730940	T	C	0.428	0.481	0.999	0.440	0.475
rs28712821	KLB	4p14	39413780	G	A	0.379	0.427	0.995	0.421	0.442
rs1229984	ADH1B	4q23	100239319	T	C	0.199	0.384	0.996	0.237	0.389
rs2228093	ALDH1B1	9p13.2	38396002	C	T	0.348	0.346	0.995	0.342	0.333
rs8187929	ALDH1A1	9q21.13	75540504	T	A	0.025	0.043	0.999	0.035	0.052
rs4648328	ALDH2	12q24.12	112222788	C	T	0.160	0.127	1.000	0.155	0.131
rs73550818	GOT2	16q21	58764855	C	A	0.510	0.513	0.943	0.505	0.496

SNP, single nucleotide polymorphism; Ref, reference allele; Alt, alternative allele; freq, frequency; HERPACC, Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center; BBJ, BioBank Japan.

表1. 食道がん症例対照研究における各 SNP のアレル頻度およびインピュテーション精度に関する情報

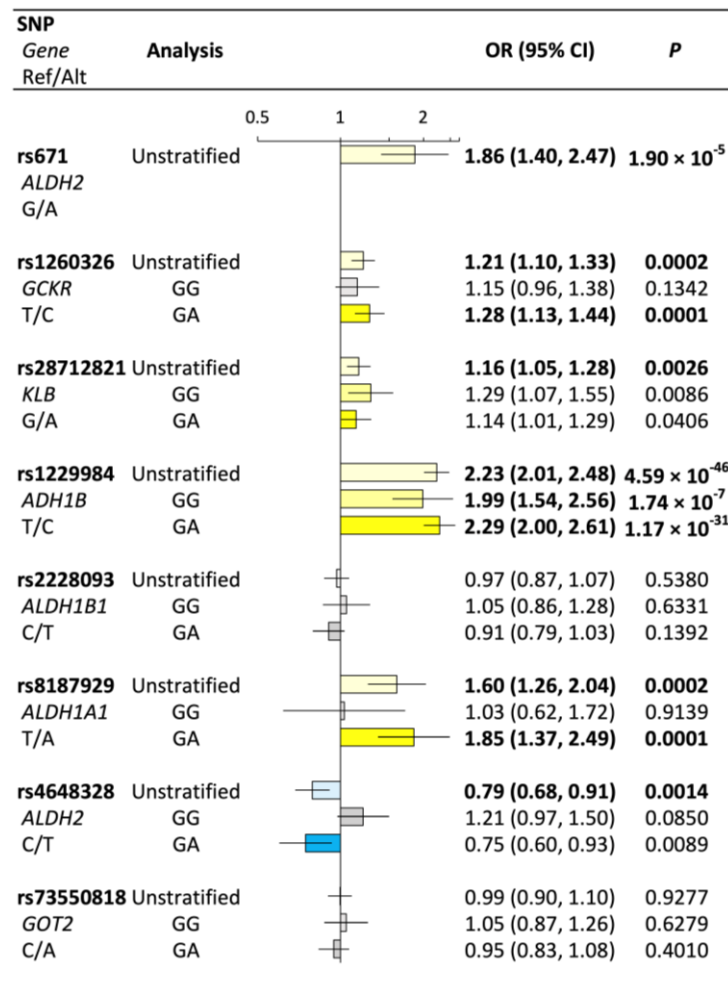


図2. 層別あり解析で同定された SNP の食道がんリスクへの影響

8つの SNP について、各 SNP の1アレル変化あたりの食道がんに対するオッズ比(OR)は、3つの対象集団[全体(非層別)、rs671 GG型のみ(GG)、rs671 GA型のみ(GA)]において、性別、年齢、主成分(BBJ研究で

は上位 10 成分)、および研究バージョン(HERPACC 研究)を共変量として調整した研究別 OR を統合し、ランダム効果モデルにより推定した。有意となった推定値 ($P < 0.00625$) は太字で表示している。

図 2 は、各 SNP における 1 アレル変化あたりの OR を、3 つの対象集団 [全体集団 (非層別)、rs671 GG 型のみ集団 (GG)、rs671 GA 型のみ集団 (GA)] において示したものである。非層別解析において、*ALDH1B1* rs2228093 および *GOT2* rs73550818 を除くすべての SNP が、食道がんリスクと有意な関連 ($P < 0.00625$; 多重検定補正後) を示した。層別解析では、*KLB* rs28712821 および *ADH1B* rs1229984 が、rs671 GG 型のみを対象とした解析において、それぞれ示唆的有意 ($P < 0.05$) および有意な関連を示した。一方、GA 型のみ解析では、*GCKR* rs1260326、*ADH1B* rs1229984、*ALDH1A1* rs8187929 が有意な OR を、*KLB* rs28712821 および *ALDH2* rs4648328 が示唆的有意な OR を示した。また、これらの SNP の飲酒量に対する効果の方向と、食道がんリスクに対する効果の方向は、GG 型・GA 型いずれの解析においても一致していた。

交互作用解析の結果を図 3 に示す。

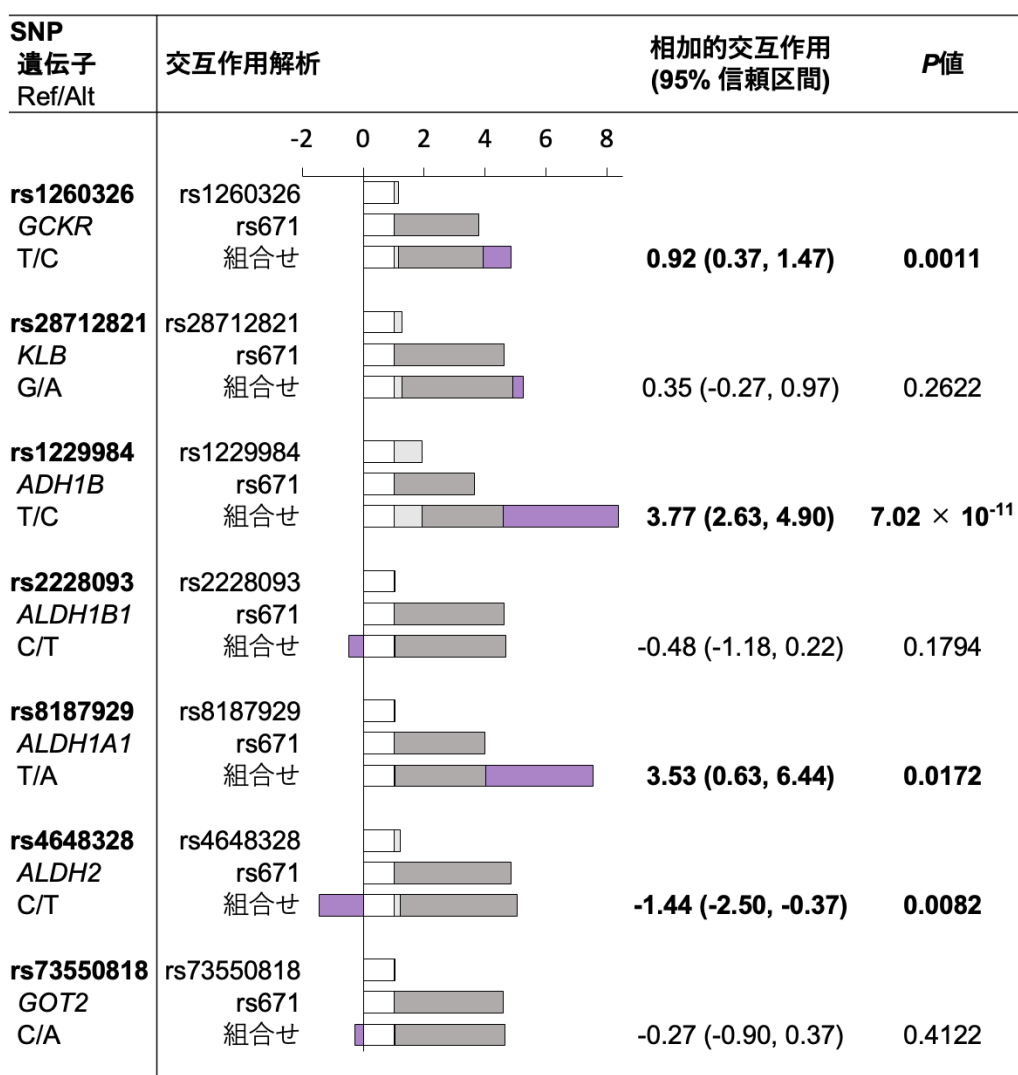


図3. 層別あり解析で同定された SNP と rs671 を組み合わせて算出した食道がんリスク

積み上げ棒グラフは、基準集団(各 SNP のバリエーションの変化なし、かつ、rs671 GG 型)の食道がんリスクを 1(オッズ比=1)(白色)としたときの、各 SNP のバリエーションが変化したことによる食道がんリスクの上乗せ効果(相対過剰リスク)(薄い灰色)、rs671GA 型による上乗せ効果(灰色)、および各 SNP のバリエーションの変化ありと rs671 GA 型が組み合わさることによる上乗せ効果(「交互作用」)(紫色)に分割したオッズ比として示されている。交互作用による効果が P 値 < 0.05 を示した推定値を太字で示す。GCKR、ADH1B、ALDH1A1 の SNP は rs671 GA 型と組み合わさると交互作用により食道がんのリスクがより高くなっている。一方で、ALDH2 の SNP は rs671 GA 型と組み合わさると交互作用により食道がんのリスクがより低くなっている。食道がん症例対照研究では、ALDH2 遺伝子領域として、層別解析により同定された最も関連の高い SNP rs79463616 と完璧に連鎖している rs4648328 を評価した。

GCKR rs1260326 および ADH1B rs1229984 で有意な加法的交互作用が、ALDH1A1 rs8187929 および ALDH2 rs4648328 で示唆的有意な加法的交互作用がそれぞれ確認された(図 3)。たとえば、ADH1B rs1229984 における RERI が 3.77 [95%信頼区間 (95% CI) : 2.63~4.90] であったことは、rs671 GA 型の人では、rs1229984 の 1 アレル変化による食道がんリスクが、それぞれ単独でのリスクを足し合わせた場合より 3.77 倍上乗せされて高くなることを意味している。

飲酒関連がん臓器横断的検討

表 2 は、飲酒が各飲酒関連がんのリスクに与える影響を示している。すべてのがん種において、飲酒による有意なリスク上昇が認められ、とくに食道がんでは顕著なリスク上昇が観察された。また、頭頸部がん、食道がん、胃がんにおいては、rs671 遺伝子型の解析により、GG 型と GA 型で飲酒によるリスクの点推定値が互いの 95%信頼区間をまたがなかったことから、飲酒によるリスク上昇は GA 型の方が GG 型よりも強い可能性が示唆された。

	頭頸部				食道				胃				大腸				膀胱			
	OR	95% CI	P		OR	95% CI	P		OR	95% CI	P		OR	95% CI	P		OR	95% CI	P	
unstratified	1.12	1.07 1.17	<0.0001		1.54	1.44 1.64	<0.0001		1.07	1.04 1.10	<0.0001		1.09	1.04 1.14	0.0003		1.07	1.00 1.15	0.044	
GG	1.07	0.99 1.15	0.076		1.28	1.15 1.43	<0.0001		1.04	1.00 1.08	0.043		1.07	1.01 1.14	0.024		1.09	0.99 1.20	0.069	
GA	1.15	1.07 1.23	<0.0001		1.63	1.49 1.78	<0.0001		1.10	1.05 1.15	<0.0001		1.11	1.03 1.20	0.0050		1.05	0.95 1.17	0.309	

表 2. 飲酒関連がん症例対照研究における飲酒の各がんリスクへの影響

3 つの対象集団[全体(非層別)、rs671 GG 型のみ(GG)、rs671 GA 型のみ(GA)]において、性別、年齢、Pack-year、および研究バージョン(HERPACC 研究)を共変量として調整した OR を算出した。有意となった推定値($P < 0.05$)は赤字で表示している。

rs671 GG 型における媒介分析の結果を表 3 に示す。頭頸部がん、食道がん、胃がんにおいて、KLB および ADH1B で直接効果が、GCKR および ADH1B で間接効果が認められた。一方、rs671 GA 型における媒介分析の結果(表 4) では、ADH1B および ALDH1A1 で直接効果が、GCKR、KLB、ADH1B、ALDH1B1、ALDH2、GOT2 で間接効果が認められ、rs671 GG 型における結果と同様に、頭頸部がん、食道がん、胃がんにおいて有意な関連が観察された。

rs671 GG型のみ		頭頸部		食道		胃		大腸		膀胱	
		OR	P	OR	P	OR	P	OR	P	OR	P
GCKR rs1260326	DE	1.03	0.6835	1.16	0.2629	0.94	0.2998	1.07	0.3191	0.96	0.7481
	IE	1.01	0.0370	1.05	0.0056	1.01	0.0395	1.01	0.0591	1.01	0.1594
	TE	1.05	0.5809	1.22	0.1392	0.95	0.3780	1.07	0.2583	0.97	0.8110
KLB rs28712821	DE	1.17	0.0448	1.35	0.0234	1.13	0.0500	1.06	0.3628	0.86	0.1770
	IE	1.01	0.1604	1.03	0.1201	1.01	0.1649	1.00	0.1782	1.01	0.2289
	TE	1.18	0.0370	1.39	0.0143	1.14	0.0412	1.07	0.3244	0.87	0.1948
ADH1B rs1229984	DE	1.08	0.4067	1.75	0.0003	1.00	0.9731	1.08	0.3339	1.12	0.3867
	IE	1.02	0.0249	1.06	0.0058	1.01	0.0518	1.01	0.3067	1.01	0.2724
	TE	1.10	0.2990	1.86	0.0001	1.01	0.9056	1.08	0.2975	1.13	0.3446
ALDH1B1 rs2228093	DE	1.02	0.8647	1.08	0.6116	1.07	0.3122	1.05	0.4479	0.94	0.6116
	IE	1.00	0.7253	0.99	0.7238	1.00	0.7260	1.00	0.7270	1.00	0.7426
	TE	1.01	0.8802	1.07	0.6464	1.07	0.3222	1.05	0.4581	0.94	0.6069
ALDH1A1 rs8187929	DE	1.19	0.4017	0.78	0.5678	1.23	0.2313	1.21	0.2698	0.80	0.5282
	IE	0.99	0.4824	0.97	0.4642	0.98	0.4395	0.99	0.4739	0.99	0.6969
	TE	1.18	0.4404	0.75	0.5194	1.20	0.2891	1.19	0.3036	0.79	0.5117
ALDH2 rs56884502	DE	1.05	0.6024	1.06	0.7443	1.08	0.3100	1.00	0.9632	0.88	0.3549
	IE	1.01	0.1537	1.03	0.1229	1.00	0.2776	1.00	0.2714	1.01	0.3266
	TE	1.06	0.5336	1.09	0.6195	1.09	0.2852	1.01	0.9227	0.89	0.3782
GOT2 rs73550818	DE	1.10	0.2341	1.13	0.3522	0.94	0.3444	0.99	0.9217	0.87	0.1879
	IE	1.00	0.6099	1.01	0.6053	1.00	0.6108	1.00	0.6132	1.00	0.6230
	TE	1.10	0.2237	1.14	0.3217	0.94	0.3595	0.99	0.9391	0.87	0.1937

表3. rs671 GG型における各 SNP の各がんリスクへの直接効果(DE)・間接効果(IE)・総合効果(TE)

性別、年齢、Pack-year、および研究バージョン(HERPACC 研究)を共変量として調整した媒介分析の結果を示す。示唆的有意となった推定値($P < 0.05$)は赤字、有意となった推定値($P < 0.00625$)は太字で表示している。

rs671 GA型のみ		頭頸部		食道		胃		大腸		膀胱	
		OR	P	OR	P	OR	P	OR	P	OR	P
GCKR rs1260326	DE	0.87	0.0859	0.99	0.9309	1.03	0.6375	1.03	0.6864	0.97	0.7759
	IE	1.04	0.0007	1.13	0.0004	1.02	0.0043	1.01	0.0892	1.01	0.0866
	TE	0.91	0.2394	1.12	0.2956	1.05	0.4341	1.04	0.5867	0.98	0.8696
KLB rs28712821	DE	1.01	0.9457	0.94	0.6351	1.00	0.9825	1.10	0.1872	0.96	0.7530
	IE	1.03	0.0150	1.09	0.0124	1.01	0.0279	1.01	0.1300	1.01	0.1317
	TE	1.04	0.6726	1.03	0.8433	1.01	0.8654	1.11	0.1567	0.97	0.8163
ADH1B rs1229984	DE	1.29	0.0092	1.64	0.0000	1.04	0.5979	1.05	0.5834	0.99	0.9306
	IE	1.09	0.0000	1.26	0.0000	1.03	0.0037	1.01	0.2910	1.02	0.3250
	TE	1.40	0.0005	2.06	0.0000	1.08	0.3338	1.06	0.4831	1.00	0.9770
ALDH1B1 rs2228093	DE	0.95	0.5717	1.02	0.8762	1.08	0.2444	0.97	0.7196	0.91	0.4221
	IE	0.96	0.0015	0.89	0.0008	0.98	0.0075	0.99	0.1060	0.98	0.0683
	TE	0.92	0.2912	0.90	0.3351	1.06	0.3826	0.96	0.6231	0.90	0.3462
ALDH1A1 rs8187929	DE	1.06	0.7986	1.63	0.0450	1.09	0.6507	1.33	0.1550	0.82	0.5908
	IE	1.07	0.1474	1.20	0.1120	1.01	0.5807	1.06	0.1702	1.08	0.1703
	TE	1.14	0.5811	1.96	0.0127	1.10	0.5967	1.40	0.0952	0.88	0.7349
ALDH2 rs56884502	DE	1.07	0.6108	0.83	0.2967	0.90	0.3387	1.02	0.9028	0.97	0.8824
	IE	0.96	0.0391	0.88	0.0252	0.97	0.0599	0.99	0.2317	1.00	0.9635
	TE	1.03	0.8594	0.73	0.0934	0.87	0.2196	1.00	0.9915	0.97	0.8783
GOT2 rs73550818	DE	1.05	0.5698	1.06	0.5467	0.90	0.0933	0.91	0.1682	0.94	0.6014
	IE	0.96	0.0032	0.90	0.0022	0.98	0.0090	0.99	0.1095	0.99	0.1125
	TE	1.01	0.9154	0.95	0.6557	0.89	0.0509	0.90	0.1348	0.93	0.5304

表4. rs671 GA 型における各 SNP の各がんリスクへの直接効果(DE)・間接効果(IE)・総合効果(TE)
性別、年齢、Pack-year、および研究バージョン(HERPACC 研究)を共変量として調整した媒介分析の結果を示す。示唆的有意となった推定値($P < 0.05$)は赤字、有意となった推定値($P < 0.00625$)は太字で表示している。

5. 結果に対する考察・結論

食道がん症例対照研究では、rs671 遺伝型層別 GWAS で同定された 7 つの SNP のうち、*GCKR* rs1260326、*KLB* rs28712821、*ADH1B* rs1229984、*ALDH1A1* rs8187929、*ALDH2* rs79463616 の 5 つの SNP が、食道がんリスクと有意に関連し、いずれも層別 GWAS で観察された関連の方向と一致していた。*ADH1B* の食道がんリスクへの関与についてはこれまで多くの報告があるが(文献 5, 6)、*GCKR*、*KLB*、*ALDH1A1*、*ALDH2* の 4 つの SNP に関しては、本研究で初めてその遺伝的寄与が明らかにされた。さらに、交互作用解析により、rs671 GA 型と *GCKR*、*ADH1B*、*ALDH1A1*、*ALDH2* との組み合わせが、食道がんリスクを増加させる(*GCKR*、*ADH1B*、*ALDH1A1*) または減少させる(*ALDH2*) 可能性が示され、これらの知見は個別化予防戦略の観点から重要な示唆を与えるものである。

さらに、これらの SNP が飲酒関連がんのリスクに与える影響が、飲酒行動の変化を介した効果によるものか、それ以外の経路による効果によるものかを評価するために実施した媒介分析では、多くの SNP において、中間因子としての飲酒行動を介した間接効果が、食道がんを中心とする上部消化管がん(頭頸部がん、食道がん、胃がん)で認められた。すなわち、rs671 遺伝型層別 GWAS で観察された飲酒量への効果と同じ方向性で、各 SNP が飲酒行動を変化させることを通じて、上部消化管がんのリスクを促進あるいは抑制する効果が示唆された。一方、大腸がんや膵臓がんでは、いずれも飲酒関連がんであるにもかかわらず、有意な間接効果は認められなかった。これは、対象とした SNP の 1 アレル変化による飲酒量の変化が、これらのがんリスクを有意に変動させるほどの効果を持たないことを示唆する。

媒介分析の結果、飲酒行動の変化を介さない経路による効果(直接効果)を有する SNP が存在することも明らかとなった。たとえば、頭頸部がんや食道がんにおいて認められた *ADH1B* rs1229984 (アルコール代謝関連 SNP) の直接効果は、従来想定されてきた「飲酒量の増加」を介した影響に加えて、rs1229984 によるアセトアルデヒドあるいはアルコールそのものの曝露時間の延長が、頭頸部・食道がんリスクの上昇に関与している可能性を示唆している(文献 7)。さらに、rs671 GG 型における *KLB* rs28712821 および rs671 GA 型における *ALDH1A1* rs8187929 の上部消化管がんに対する直接効果は、新たな発がんメカニズムの解明につながる可能性がある。*KLB* は、FGF21 (Fibroblast Growth Factor 21) などの内分泌性 FGF の受容体補助因子として機能し、エネルギー代謝や糖・脂質代謝の調節に関与することが知られている(文献 8)。*KLB* rs28712821 は飲酒行動に関連する SNP としても知られているが、2 型糖尿病のリスク上昇(文献 9)や脂質代謝との関連(文献 10)も報告されている。したがって、本研究で認められた *KLB* の直接

効果は、代謝異常を介した発がん機序を示唆するものである可能性がある。一方、*ALDH1A1* rs8187929 はミスセンス変異であるが、現時点でその機能は明らかではない。しかしながら、*ALDH1A1* は *ALDH2* と同様にアセトアルデヒド代謝に関与する酵素である（文献 1 1）ことから、rs671 GA 型の保有者において、アセトアルデヒドによる発がん作用を *ALDH1A1* rs8187929 がさらに増強する可能性が考えられる。

6. 今後の展望

本研究により、複数の飲酒関連 SNP が、食道がんを中心とした上部消化管がんにおける遺伝的寄与に関与していることが明らかとなった。一方で、大腸がんや膵臓がんは飲酒関連がんとしてされるにもかかわらず、rs671 以外の飲酒関連 SNP との明確な関連は認められなかった。今後は、独立した日本人集団である日本多施設共同コホート（J-MICC）研究において検証を行うことで、得られた知見の妥当性を評価し、より深く考察していく予定である。複数のデータを統合して解析対象者数を増やすことで、がんの亜部位ごとの評価など、さらに詳細な解析が可能になると期待される。

また、本研究で用いた媒介分析の手法は、喫煙行動など他の中間因子や、複数の中間因子を想定した解析にも応用可能であり、汎用性と発展性の高い手法である。実際に申請者らは、HERPACC および J-MICC のデータを用いて、5 つの喫煙行動関連 SNP

[rs78277894 (*EPHX2-CLU*)、rs2435355 (*RET*)、rs79105258 (*CUX2-ALDH2*)、rs13329271 (*CHRNA3*)、rs56129017 (*CYP2A6*)] を曝露因子、喫煙行動を中間因子、喫煙関連がんリスクをアウトカムとした媒介分析を実施した。その結果、肺がんにおいて、*EPHX2-CLU* および *CYP2A6* の 2 つの SNP が、いずれも喫煙行動に関連する SNP であるにもかかわらず、喫煙行動の変化とは独立した経路を介して肺がんリスクと関連していることが示された（文献 1 2）。

今後は、本研究の枠組みをさらに発展させ、遺伝的要因と環境要因、ならびにがんリスクとの関連の全体像を明らかにしていくことを目指す。

引用文献

1. Koyanagi YN, Suzuki E, Imoto I, et al. 'Across-Site Differences in the Mechanism of Alcohol-Induced Digestive Tract Carcinogenesis: An Evaluation by Mediation Analysis.' *Cancer Res*, 80(7):1601-1610, 2020.
2. Koyanagi YN, Oze I, Kasugai Y, et al. 'New insights into the genetic contribution of ALDH2 rs671 in pancreatic carcinogenesis: Evaluation by mediation analysis.' *Cancer Sci*, 113(4):1441-1450, 2022.
3. Koyanagi YN, Nakatochi M, Namba S, et al. 'Genetic architecture of alcohol consumption identified by a genotype-stratified GWAS and impact on esophageal cancer risk in Japanese people.' *Sci Adv*, 26;10(4):eade2780, 2024.
4. Koyanagi YN, Ito H, Oze I, et al. 'Development of a prediction model and estimation of cumulative risk for upper aerodigestive tract cancer on the basis of the aldehyde dehydrogenase 2 genotype and alcohol consumption in a Japanese population.' *Eur J Cancer Prev*, 26(1):38-47, 2017.
5. Cui R, Kamatani Y, Takahashi A, et al. 'Functional variants in ADH1B and ALDH2 coupled with alcohol and smoking synergistically enhance esophageal cancer risk.' *Gastroenterology*, 137:1768–1775, 2009.
6. Wu C, Kraft P, Zhai K, et al. 'Genome-wide association analyses of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese identify multiple susceptibility loci and gene-environment interactions.' *Nat Genet*, 44:1090–1097, 2012.
7. Sugimoto Y, Koyanagi YN, Kawakatsu Y, et al. 'Mediation analysis unveils a carcinogenic effect of ADH1B rs1229984 through mechanisms other than change in drinking intensity: esophageal cancer case-control study.' *Jpn J Clin Oncol*, 29;53(7):581-588, 2023.
8. Schumann G, Liu C, O'Reilly P, et al. 'KLB is associated with alcohol drinking, and its gene product beta-Klotho is necessary for FGF21 regulation of alcohol preference.' *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113:14372-14377, 2016.
9. Petty LE, Chen HH, Frankel EG, et al. 'Large-scale multi-omics analyses in Hispanic/Latino populations identify genes for cardiometabolic traits.' *Nat Commun*, 16:3438, 2025.
10. Richardson TG, Leyden GM, Wang Q, et al. 'Characterising metabolomic signatures of lipid-modifying therapies through drug target mendelian randomisation.' *PLoS Biol*, 20:e3001547, 2022.
11. Marchitti SA, Bocker C, Stagos D, Vasiliou V, 'Non-P450 aldehyde oxidizing enzymes: The aldehyde dehydrogenase superfamily.' *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 4:697–720, 2008.

12. Yamamoto S, Koyanagi YN, Iwashita Y, et al . ‘Smoking behavior-related genetic variants and lung cancer risk in Japanese: an assessment by mediation analysis.’ *Carcinogenesis*, 46(2):bgaf011. 2025.

特記事項 ＜論文発表＞ Koyanagi YN, Nakatochi M, Namba S, Oze I, Charvat H, Narita A, Kawaguchi T, Ikezaki H, Hishida A, Hara M, Takezaki T, Koyama T, Nakamura Y, Suzuki S, Katsuura-Kamano S, Kuriki K, Nakamura Y, Takeuchi K, Hozawa A, Kinoshita K, Sutoh Y, Tanno K, Shimizu A, Ito H, Kasugai Y, Kawakatsu Y, Taniyama Y, Tajika M, Shimizu Y, Suzuki E, Hosono Y, Imoto I, Tabara Y, Takahashi M, Setoh K, Matsuda K, Nakano S, Goto A, Katagiri R, Yamaji T, Sawada N, Tsugane S, Wakai K, Yamamoto M, Sasaki M, Matsuda F, Okada Y, Iwasaki M, Brennan P, Matsuo K. Genetic architecture of alcohol consumption identified by a genotype-stratified GWAS and impact on esophageal cancer risk in Japanese people. <i>Sci Adv</i>, 26;10(4):eade2780, 2024.
＜学会発表＞ なし
＜図書発表＞ なし
＜産業財産権＞ なし