

## 論文内容要旨

ADH1B and ALDH2 are associated with metachronous  
SCC after endoscopic submucosal dissection of  
esophageal squamous cell carcinoma

(食道癌 ESD 後の異時性多発病変の発症に ADH1B と ALDH2 上の 2 つ  
の SNP が関連する。)

Cancer Medicine, 5(7): 1397-404, 2016.

主指導教員：茶山 一彰 教授

(応用生命科学部門 消化器・代謝内科学)

副指導教員：田中 信治 教授

(広島大学病院 内視鏡医学)

副指導教員：田妻 進 教授

(広島大学病院 総合診療医学)

影本 賢一

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景/目的】2009年にCuiらによって食道癌の発症に関連する2つのSNP (ADH1B上のrs1229984, ALDH2上のrs671)がゲノムワイド関連解析(GWAS)で同定された。この2つのSNPはそれぞれADH1BとALDH2上のミスセンス変異を伴うSNPであり、アルコールの代謝活性に影響を与えている。ADH1B:rs1229984のSNPにはADH1B\*1(アルギニン:CGC、Gアレル)、ADH1B\*2(ヒスチジン:CAC、Aアレル)がある。ADH1B\*2は\*1と比較し30-40倍程度高い酵素活性を有している。ALDH2\*rs671のSNPにはALDH2\*1(グルタミン酸:GAA、Gアレル)、変異型ALDH2\*2(リジン:AAA、Aアレル)がある。ALDH2\*2は酵素活性が低く、ホモ接合体(2\*2)の活性はほとんどゼロであり、ヘテロ接合体(1\*2)では活性が低い。今回、我々はこれら2つのSNPが食道癌ESD後の異時性多発病変の発症にも関連あるか検討を行った。

【対象】2012年12月から2014年12月に認めた食道扁平上皮癌217例のうち、進行癌、食道病変の既往、low-grade intraepithelial neoplasia, granular cell tumors, 経過観察が12ヶ月未満の症例、またESDを施行しなかった症例、ESD後に外科的追加切除を施行した症例を除き、117例で検討を行った。

【方法】まず健常人1125症例をコントロール群とし、我々の食道癌症例でもGWASと同様の結果が得られるか検証した。健常人は広島県内で同意得られ、後に連結不可能匿名化されたサンプル1125名を使用した。タイピングはインバーダー法を用いて行った。インバーダー法は少量のサンプルを用いて短時間にタイピング可能な方法であり、99.9%で正確にSNPを判定できる方法である。次に117症例を経時的な観察し、これら2つのSNPと年齢、性別、まだら食道の有無、飲酒、喫煙、追加CRTの有無にて異時性多発との関連を解析した。

【結果】食道癌群では女性の割合が14.3%、健常人群では61.7%、平均年齢は食道癌で64.7歳、健常人群で41.5歳であった。性別、年齢に疾患群と健常人群で差があったため性別、年齢を交絡因子としたロジスティック解析にて解析を行った。各アレルのみを比較したもの、優性検定、劣性検定、超優性検定で検討を行い、その結果これら2つのSNPは有意な関連が認められた。さらにrs1229984では劣性検定においてrs671では超優性検定において最も低いP値をとり、ADH1B:rs1229984 GGアレルとALDH2:rs671 GAアレルが食道癌の発症に強い関連が認められた( $P=7.93 \times 10^{-4}$ ,  $P=1.04 \times 10^{-5}$ )。

次に117症例を経時的な観察し、内視鏡治療後の異時性多発病変とこれら2つのSNPである遺伝因子また環境因子との関連を解析した。異時性多発病変は117例中34例に認めた。コックス比例ハザード分析にて検討を行い、まだら食道、アルコール多飲、喫煙、ALDH2:rs671 GAアレル、ADH1B:rs1229984 GGアレルで有意差を認めた。 $(P=4.41 \times 10^{-3}$ ,  $2.15 \times 10^{-2}$ ,  $4.00 \times 10^{-4}$ ,  $7.00 \times 10^{-4}$ ,  $3.20 \times 10^{-3})$ 。多変量解析の結果、喫煙とALDH2:rs671 GAアレル、ADH1B:rs1229984 GGアレルが異時性多発病変の独立した危険因子であった( $P=1.19 \times 10^{-2}$ ,  $1.08 \times 10^{-2}$ ,  $2.59 \times 10^{-2}$ )。

異時性多発病変の累積的な発症についてリスクファクターの数で検討したところリスクファクターを2個または3個もつ患者ではリスクファクターが0または1個もつ患者と比

較し異時性多発病変を多く認めた (Log-rank test,  $P < 0.0001$ )。さらにこれら 3 つの因子を用いてリスク層別化を行ったところ 1 つもしくは全くリスク因子を持っていない群と比べて、リスクを 2 個もつ群では約 4.5 倍、すべてのリスクを持っている群では約 12 倍、異時性癌の発症リスクが高いことが証明された。

【結語】食道癌の発症しやすい 2 つの遺伝因子は発症だけでなく、食道癌 ESD 治療後の異時性多発にも関与しており、食道表在癌患者の異時性多発病変の発症のバイオマーカーとなりうる可能性が示唆された。