

## 香田 将英 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

Association between *NAT2*, *CYP1A1*, and *CYP1A2* genotypes, heterocyclic aromatic amines, and prostate cancer risk: a case control study in Japan

(*NAT2*、*CYP1A1*、*CYP1A2* 遺伝子多型およびヘテロサイクリックアミン暴露と前立腺がん罹患

患リスクとの関連性：日本における症例対照研究)

前立腺がん罹患の危険因子として、肉を調理する際に生成されるヘテロサイクリック芳香族アミン (Heterocyclic aromatic amines; HAA) 摂取量との関連について複数の研究がなされてきたが一定の結論に至っていない。その理由として、1) 国や地域により食習慣や調理法の嗜好が異なるため画一的な HAA 摂取量の評価自体が難しかったこと、2) HAA 摂取量だけでなく個人の疾患感受性を十分に評価できていなかったこと、が挙げられる。本研究は HAA 代謝系の関連酵素である *N-acetyltransferase 2* (*NAT2*) と *Cytochrome P450* (*CYP*) の *CYP1A1* および *CYP1A2* の遺伝子多型に着目し、日本人における HAA 摂取量と前立腺がん罹患との関連について個人の疾患感受性に基づいて分析することを目的としている。

本研究は、2004 年 8 月から 2006 年 12 月の間に初発の前立腺がんと診断された入院患者および外来患者 750 人と、同期間の健康診断受診者で血中 PSA 値が 4ng/mL 以下であった 870 人のうち、前立腺がんの危険因子として知られている年齢で調整した各群 351 人からなる二次データ利用による症例対照観察研究である。HAA 摂取量および *NAT2*、*CYP1A1*、*CYP1A2* の遺伝子多型と前立腺がん罹患の関連は、BMI、全エネルギー摂取量、アルコール摂取量、喫煙の有無、前立腺がんの家族歴を共変量としてロジスティック回帰分析にて評価した。

本研究で用いた方法の特徴は以下の 2 点にまとめることができる。

- 1) HAA 摂取量の推定に、日本人で検証済みの食物摂取頻度調査票 (Food Frequency Questionnaires; FFQ) に基づく推定方法を用いたこと。
- 2) 個人の疾患感受性の影響を考慮し、HAA 代謝に関わる遺伝子多型と前立腺がん罹患リスクについても検討したこと。

解析の結果、共変量調整後も HAA 高摂取量群で前立腺がん罹患と有意な関連を認めた。また *NAT2* (アセチル化速度の低い表現型)、*CYP1A1* (GA+GG 遺伝子型)、*CYP1A2* (CA+AA 遺伝子型) で前立腺がん罹患との関連を認めた。さらに *CYP1A1* (GA+GG 遺伝子型) においては、HAA 摂取量に関わらず前立腺がん罹患との有意な関連を認めた。

審査では、HAA による前立腺がん発がんの基礎的研究や動物実験について、HAA 代謝関連遺伝子多型頻度の人種差、HAA の種類による発がんリスクの強弱、HAA 高摂取者が多い症例群での他癌の発症についての追跡はなされたか、HAA の生成を抑える食品や調理法は存在するのか、コントロール群の中の HAA 高摂取者への還元や追跡調査、過去にゲノムワイド関連解析 (GWAS) で知られている前立腺がん罹患リスク SNPs との関連など活発な質疑が行われ、申請者から概ね適切な回答がなされた。

本研究は日本人において HAA 摂取量が多いほど前立腺がん罹患リスクが高まる可能性があること、また HAA 代謝に関わる遺伝子の多型が疾患感受性因子として HAA 摂取量と前立腺がん罹患との関連性に影響しうることを示した初めての研究であり、前立腺がんの一次予防に貢献する有意義な研究と考えられるため、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 泌尿器科学担当教授

神波大己