

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業  
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control
- 研究開発課題名： (日本語) 胃がんにおける遺伝子変異・エピジェネティック異常と生活習慣などリスク要因との関連：前向きコホート研究  
(英語) The association of lifestyle factors with molecular subtypes of gastric cancer by genetic and epigenetic alterations: a population-based prospective cohort study
- 研究開発担当者 (日本語) 国立がん研究センター 社会と健康研究センター 予防研究部 室長  
島津 太一
- 所属 役職 氏名： (英語) Taichi Shimazu, Section Head  
Division of Prevention, Center for Public Health Sciences,  
National Cancer Center
- 実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月 31日
- 分担研究 (日本語) 遺伝子突然変異解析及びエピゲノム解析  
開発課題名： (英語) Genetic and Epigenetic Analysis
- 研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター研究所 エピゲノム解析分野 研究員  
竹島 秀幸
- 所属 役職 氏名： (英語) Hideyuki Takeshima, Staff Scientist  
Division of Epigenomics, National Cancer Center Research Institute

## II. 成果の概要（総括研究報告）

[和文]

前向きコホート研究において発生した胃がんの遺伝子突然変異・エピジェネティック異常により胃がんをサブタイプに分類し、既知のリスク・予防要因と胃がんとの関連性が、サブタイプで異なるか検討することが本研究の目的である。

これまで、様々な生活習慣関連要因とがんとの関連について検討を行ってきた住民ベースの大規模コホート研究（多目的コホート研究）のうち一地域において、平成元年度の生活習慣に関するアンケートに答えた 40 から 59 歳 12,000 名が本研究の対象者であった。

平成 24 年 12 月末までに発生した当該地域のコホート研究参加者の胃がん（腺がん）発生数 564 のうち、診断根拠が生検または術後病理診断であるものは 547 例であり、地域の中核病院で把握可能であった症例数は、527 例（96%）であった。527 の胃がん症例について、ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）組織標本を探索し、375 例について未染スライドを作製した。

375 例について、腫瘍部位からの DNA 抽出を行い、がん関連遺伝子変異解析パネルによる遺伝子突然変異解析を行った。解析が可能であったのは、171 例（46%）であった。遺伝子変異の数、頻度の高い遺伝子変異、塩基置換の種類により分類が可能であり、突然変異がみられた遺伝子の分布は既に報告されているものと大きく変わらなかった。

エピゲノム解析については、遺伝子突然変異解析が可能であった症例について、定量的 PCR 法により 3 遺伝子マーカーについてエピジェネティック異常の解析を行った。エピジェネティック異常に耐える質を満たした症例は、3 つのマーカーで 20%-32%（375 例に対し 10-15%）であった。

エピゲノム解析の結果が得られた症例数が少なかったため、遺伝子突然変異解析の結果のみに基づいて、Cox 比例ハザードモデルにより、性、年齢を調整した各胃がんのハザード比を算出した。生活習慣 1 においてがん抑制遺伝子に変異あるサブタイプの胃がんリスクは上昇していなかった。一方、がん遺伝子に変異があるサブタイプのリスクの点推定値は上昇していたが、統計学的に有意な関連は認められなかった。

遺伝子突然変異解析については、対象地域を拡大すれば十分な症例数でより詳細な統計解析が可能となる可能性が考えられた。

[英文]

We prospectively investigated lifestyle factors in relation to gastric cancer subtypes defined by molecular characterization through genetic and epigenetic analyses within a large-scale cohort study. The study subjects were 12,000 individuals aged 40-59 years, who lived in one of the areas of JPHC Study, during the baseline questionnaire survey conducted in 1990. In the course of follow-up until the end of 2012, we identified 564 gastric adenocarcinoma cases. Among them, 547 cases were diagnosed using biopsy or surgical specimens, and 527 (96%) were diagnosed at two major hospitals in the area. A total of 375 gastric cancer tissue samples were collected as unstained slides made from formalin-fixed and paraffin-embedded tissues from the hospitals.

We analyzed genetic alterations of cancer-related genes including somatic mutation of oncogenes and tumor suppressor genes and mutation signatures and DNA methylation statuses of marker genes related to CpG island methylator phenotypes using DNA extracted from tissue

samples to define the molecular subtypes of gastric cancer.

We completed somatic mutation analysis of 171 cases (46%). We classified gastric cancers by the presence of somatic mutations of specific genes, the number of somatic mutations, and the difference of types of base exchanges. We observed a similar fraction of cases with mutations of specific genes that were previously reported.

For epigenetic analysis, we considered the 171 cases for which we had completed somatic mutation analysis. DNA methylation levels of three marker genes were quantified by real-time methylation-specific polymerase chain reaction. Because of the low quality of DNA, we could quantify the DNA methylation levels for only 20 to 32% of all the cases (10-15% among 375 cases).

After adjustment for sex and age using a Cox proportional hazard model, we statistically analyzed the association between Lifestyle Factor 1 and gastric cancer risk by subtypes. We found no association between Lifestyle Factor 1 and the risk of gastric cancer with somatic mutation of cancer suppressor genes. However, we found increased point estimate of hazard ratio for gastric cancer with somatic mutation of oncogenes although the association was not statistically significant.

For genetic analysis, it would be possible to conduct more detailed statistical analyses with a larger sample size if we could collect additional samples in other cohort areas.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）

なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

該当なし。