

奨励賞受賞者の横顔紹介（日本語での研究内容の紹介）

受賞年度【領域】：2023 年度【臨床】

受賞者氏名（所属先）：小柳友理子

（愛知県がんセンター研究所 がん予防研究分野）

受賞課題：アルコール代謝酵素関連遺伝子多型に対する媒介分析を用いた
詳細な飲酒発がんメカニズムの解明研究



【研究内容紹介】

*Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) rs671 (G>A)*は東アジア集団の遺伝的背景を特徴付ける主要な一塩基多型(SNP)です。世界では約 5.6 億人、日本では約半数が保有するこの SNP は、種々のがんの発がんリスク因子になると同時に、飲酒後のアセトアルデヒド曝露量上昇に伴うフラッシング反応（顔が赤くなる、頭痛、動悸、吐き気など）による飲酒行動抑制を介して発がん保護因子にもなります。「媒介分析」は、VanderWheeleらが2010年に提唱した「反実仮想(counterfactual)モデル」を用いて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新しい疫学研究解析手法です。受賞者は、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* 遺伝子多型(rs671 多型)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つの相反する効果を定量し、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ました。

消化管がんの臓器横断的な症例対照研究では、rs671 多型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ました。一方で、間接効果は上部・下部消化管ともに認められ、rs671 多型が飲酒行動抑制を介して臓器横断的に発がんに対して保護的效果を示すことを明らかにしました(Koyanagi, YN. et al. *Cancer Res.* 2020)。膵臓がんの症例対照研究では、rs671 多型の飲酒行動抑制を介した膵臓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)が膵臓がんに寄与する可能性を見出しました(Koyanagi, YN. et al. *Cancer Sci.* 2022)。

現在、日本人約 17 万 6 千人を対象とした rs671 遺伝型層別 GWAS(Koyanagi, YN. et al. *Sci Adv.* in press)によって検出された飲酒行動に関連する rs671 多型以外の複数の SNP に対し、「媒介分析」を適用し飲酒関連がんへの直接・間接効果の検出を遂行しています。その一例として、*ADH1B* rs1229984 の「媒介分析」では、rs1229984 多型による食道がんリスク上昇には、従来想定されていた飲酒量増加を介した効果に加え、rs1229984 多型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関連することを明らかにしました(Sugimoto, Y. and Koyanagi, YN. et al. *Jpn J Clin Oncol.* 2023)。このように、「媒介分析」を用いたアプローチは、飲酒関連発がんメカニズムを疫学的に明らかにできる有効な戦略であり、飲酒関連がんの個別化予防を実現するための重要な指針をもたらします。

