

労災疾病等医学研究・開発、普及事業
「職業関連癌」領域
“ゲノムワイド関連解析を用いた膀胱癌易罹患性素因と職業分類の
関連の検討” 研究成果報告書

令和4年3月28日現在

【研究開発テーマ】

ゲノムワイド関連解析を用いた膀胱癌易罹患性素因と職業分類の関連の検討

【サブテーマ】

【研究開発期間】

平成30年4月1日～令和3年3月31日

【研究代表者】

武内 巧 独立行政法人労働者健康安全機構関東労災病院 泌尿器科部長

【研究分担者】

加藤 真実 東京逋信病院 泌尿器科医師

奥野佑美子 同愛記念病院 泌尿器科医師

東 剛司 都立多摩総合医療センター 泌尿器科部長

1 はじめに

ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study; GWAS) は特定の疾患の非血縁の患者集団と非血縁の健常対照集団との間で統計学的に有意な頻度差を示す遺伝子多型をゲノム全域に渡って網羅的に検索する手法である。膀胱癌は遺伝的素因とともに職業・環境因子が重要とされる。従って性別、喫煙歴、飲酒歴に加えて職業・産業歴を調整の上で、日本人の膀胱癌と一塩基多型 (SNP) との関連を GWAS によって検討することは意義深い。

2 研究概要

【目的】 今回の研究は職業・産業歴を調節因子に加えて、生殖系列ゲノムの SNP が日本における膀胱癌の発生に与える影響を検討した。

【対象】 関東労災病院および多摩総合医療センターにおける膀胱癌患者、およびコントロール患者から採取した EDTA と混和した血液を用いてゲノムを精製し、GWAS に使用した。ただしコントロール患者には上部尿路上皮癌患者は含まれていない。

【方法】 臨床および環境因子：職業データ、環境データは勤労者医療調査票に基づいて作成され、

労働者健康安全機構から提供された Inpatient Clinico-Occupational Database of Rosai Hospital Group (ICOD-R) から獲得した。他の臨床情報は電子診療録を参照した。

遺伝子型測定および Imputation：ゲノム検体は Illumina Infinium Asian Screening Array-24 v1.0 BeadChip,を用いて、遺伝子型 (SNP) が測定された。1000 Genomes Project Phase 3 を参照し SNP imputation を施行した。

GWAS：膀胱癌発生に対する GWAS をロジスティック回帰モデルによって施行した。GWAS においては年齢、性別、喫煙歴、飲酒歴、および種々の職業・産業分類をロジスティック回帰モデルに調整因子として加えた。

Gene-wise 解析：20,865 の遺伝子領域、およびその 50 base pair 上流、下流に存在する SNP に対して genetic score (GS)を下に示すように算出し、その遺伝子と膀胱癌発生の関連について解析した。

$$GS_i = \sum_{j=1}^M x_{ij}\beta_j/M$$

【結果】男性膀胱癌患者検体において GWAS および gene-wise 解析で、それぞれ関連を示唆する有意水準 $p < 10^{-5}$ および $p < 10^{-4}$ を満たす遺伝子 *gliomedin* が検出された。膀胱癌細胞核における gliomedin 蛋白の発現は浸潤傾向のある癌、細胞異型の強い癌において低下していた。このことから gliomedin が膀胱癌において腫瘍抑制因子として作用している可能性も推測される。本研究において GWAS によって gliomedin 遺伝子と男性における膀胱癌発生の関連が示唆されたことは、この観点からも今後の検討を要する。

3 研究成果の社会的意義

今回の研究は職業歴、喫煙や飲酒、およびゲノムの一塩基遺伝子多型 (SNP) が日本における膀胱癌の発生に与える影響を統合的に解明し、今後の国民・勤労者に対する膀胱癌対策の推進に貢献することを目的とする研究である。

4 主な参考文献

Pukkala, E. et al. Occupation and cancer follow-up of 15 million people in five Nordic countries. Acta Oncol. (Madr). 48, 646–790 (2009).

Moore, L. E. et al. GSTM1 null and NAT2 slow acetylation genotypes, smoking intensity and bladder cancer risk: Results from the New England bladder cancer study and NAT2 meta-analysis. Carcinogenesis

32, 182–189 (2011).

Matsuda, K. et al. Genome-wide association study identified SNP on 15q24 associated with bladder cancer risk in Japanese population. *Hum. Mol. Genet.* 24, 1177–1184 (2015).

Inatomi, H., Katoh, T., Kawamoto, T. & Matsumoto, T. NAT2 gene polymorphism as a possible marker for susceptibility to bladder cancer in Japanese. *Int. J. Urol.* 6, 446–454 (1999).

Zaitzu, M. et al. Occupational disparities in bladder cancer survival: A population-based cancer registry study in Japan. *Cancer Med.* 9, 894–901 (2020).

Loh, P. R., Palamara, P. F. & Price, A. L. Fast and accurate long-range phasing in a UK Biobank cohort. *Nat. Genet.* 48, 811–816 (2016).

Das, S. et al. Next-generation genotype imputation service and methods. *Nat. Genet.* 48, 1284–1287 (2016).

Kaneko, R., Zaitzu, M., Sato, Y. & Kobayashi, Y. Risk of cancer and longest-held occupations in Japanese workers: A multicenter hospital-based case-control study. *Cancer Med.* 8, 6139–6150 (2019).

5 研究成果の主な普及状況

学会発表

武内 巧、加藤 真実、奥野 佑美子、東 剛司、膀胱癌易罹患性に対する職業・環境因子を調整したゲノムワイド関連解析、第 69 回日本職業・災害医学会学術大会、2021 年

武内 巧、加藤 真実、奥野 佑美子、東 剛司、膀胱癌易罹患性に対する職業・環境因子を調整したゲノムワイド関連解析、第 109 回日本泌尿器科学会総会、2021 年

論文発表

Takeuchi T, Hattori-Kato M, Okuno Y, Zaitzu M, Azuma T. Genome-wide association study adjusted for occupational and environmental factors for bladder cancer susceptibility. *Genes* 13: 448, 2022. <https://doi.org/10.3390/genes13030448>