

研究開発領域 : 労災疾病等の原因と診断・治療

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  
患者素因と職業分類の関連の検討

研究開発予定期間: 平成30年7月1日～平成33年3月31日

研究開発組織

研究代表者

武内 巧

関東労災病院 泌尿器科部長

研究分担者

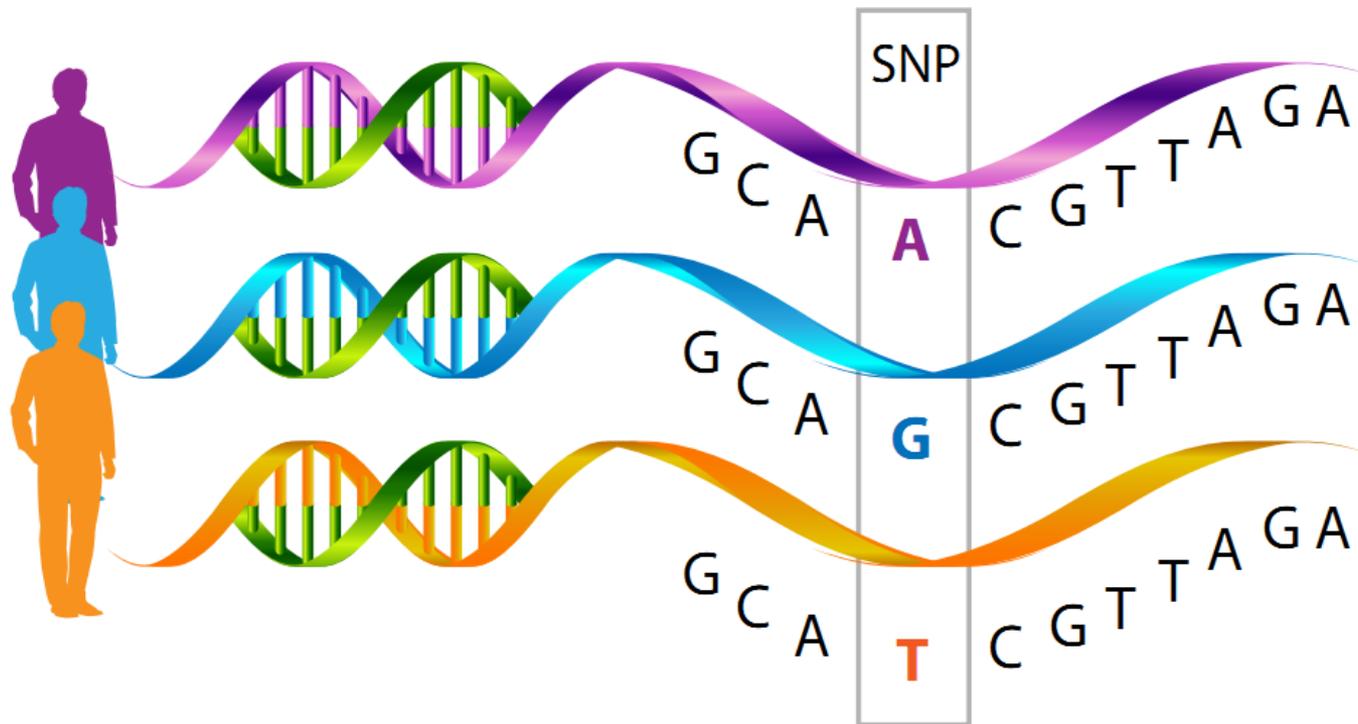
東 剛司

都立多摩医療総合センター 泌尿器科医長

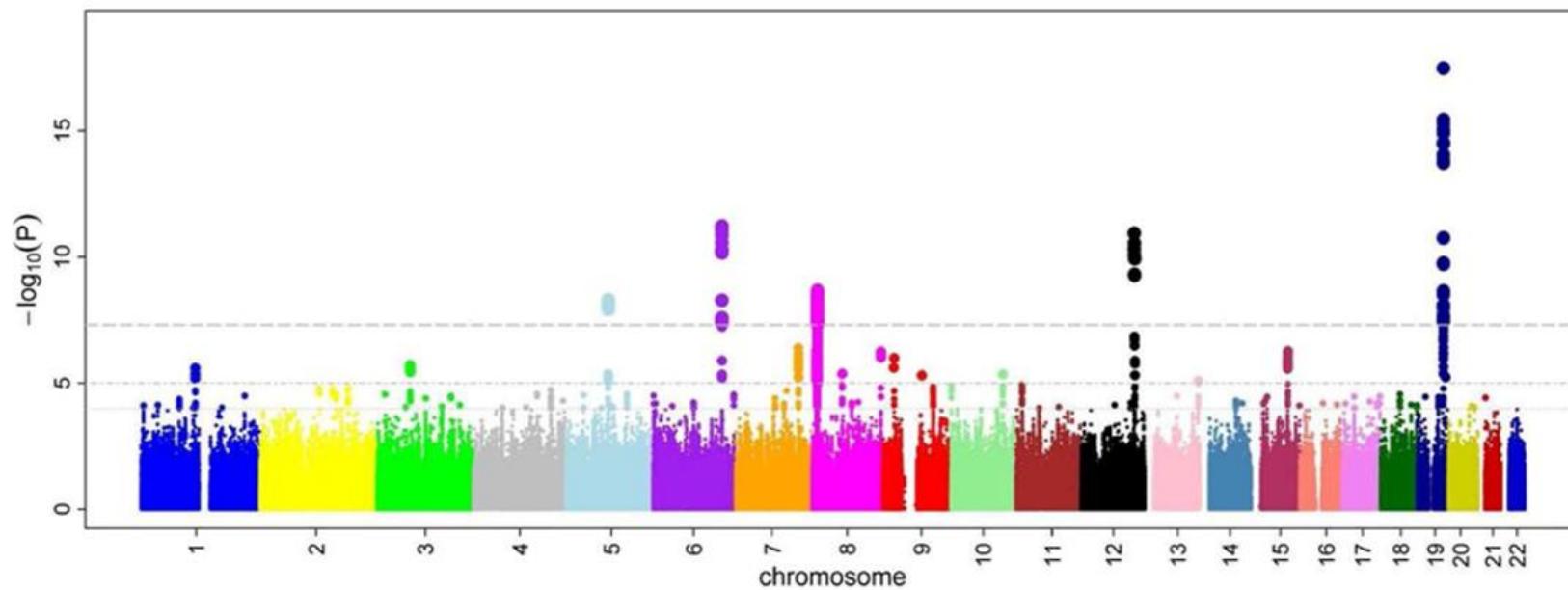
- 筋層浸潤性膀胱癌では尿路変更を行なう膀胱摘出術や全身化学療法といった侵襲性の高い治療が必要となる。
- また、非筋層浸潤膀胱癌であっても膀胱内に再発しやすく、頻回の治療が必要となる。
- このように膀胱癌の診療には多大な時間と医療費が必要となる。

- 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。
- 今回の研究は職業歴、喫煙や飲酒、生活習慣病および血液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、悪性度、病期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。

ある生物種集団のゲノム塩基配列中に一塩基が変異した多様性が見られ、その変異が集団内で1%以上の頻度で見られる時、これを一塩基多型 (SNP : Single Nucleotide Polymorphism) と呼ぶ。その量は1000塩基に1つ程度である。SNP をDNAマーカーとして利用すると遺伝的背景を調べることができる。



# マンハッタンプロット



- 膀胱癌患者のSNPをゲノムワイドに解析した研究において検出された膀胱癌に感受性のあるSNPはこれまでも報告があるが、これらのほとんどは欧米白人でのデータであり日本人への直接的な適用は慎重である必要がある。
- 本研究では日本人における膀胱癌感受性の認められるSNPをゲノムワイドに検討し、遺伝背景的に膀胱癌リスクの高いSNPを同定する。

- 同定されたSNPは独立行政法人労働者安全機構の勤労者医療調査票にて集計された職業歴、喫煙や飲酒、生活習慣病のデータと合わせてロジスティック回帰解析等にて統合的にSNP-環境因子相互作用を解析する。
- また同定されたSNP同士のSNP-SNP相互作用も検討し、単独では膀胱癌に対する寄与の低いSNPの意義を検討する。

# 職業分類の一案: Zaitzu et al. Health Sci Rep. 2018;e49.



Occupational class	Japan Standard Occupational Classification	Code
Blue-collar worker	Security, agriculture, forestry, fishery, manufacturing, transport and machine operation (stationary and construction machinery operators), construction, mining, carrying, cleaning, packaging, and related workers	43–59, 64–73
Service & clerical worker	Clerical, sales, service, and transport and machine operation (railway drivers, motor vehicle drivers, ship and aircraft operators, and other transport related workers)	25–42, 60–63
Professional	Professional and engineering workers	05–24
Manager	Administrative and managerial workers	01–04
Industrial cluster	Japan Standard Industrial Classification	Code
Blue-collar industry†	Agriculture, forestry, fisheries, mining, quarrying of stone, construction, manufacturing, electricity, gas, heat supply, water, transport, and postal service	A–F, H
Service industry	Wholesale, retail trade, accommodations, eating, drinking, living-related, personal, amusement, and compound services, services not elsewhere categorized	I, M, N, Q, R
White-collar industry‡	Information, communications, finance, insurance, real estate, goods rental, leasing, education, learning support, medical, healthcare, welfare, and government except elsewhere classified	G, J, K, L, O, P, S

† Waste disposal business (Code R88) included. ‡ Political, business and cultural organizations (Code R93), railway transport (Code H42), road passenger transport (Code H43), and air transport (Code H46) included.

## 主任研究者がこの研究に関連して現在まで行った研究状況

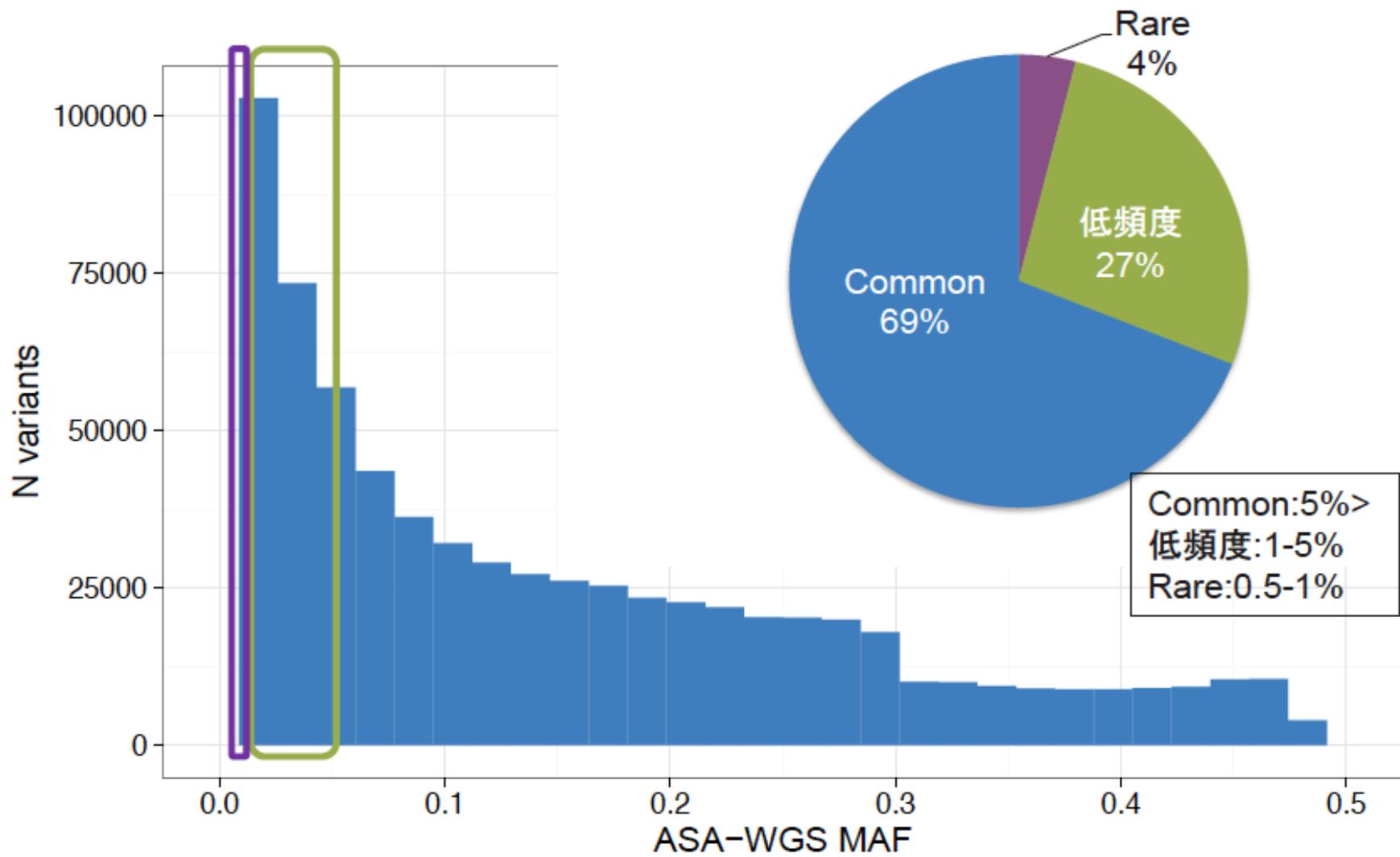
1. 関東労災病院泌尿器科においてはこれまで主に入院患者の血液からゲノムを採取、保存している。2017年12月時点で膀胱癌患者ゲノムは172例、現在も収集を継続している。
2. また膀胱癌患者の性差や飲酒量との関連についても疫学的解析データを発表してきた。(Cancer Med 4: 363-370, 2015, Tohoku J Exp Med 239: 9-15, 2016)
3. 少数例ではあるが、膀胱癌由来ゲノムのExome解析を行い、体細胞変異として検出したZNF668遺伝子については複数の膀胱癌由来ゲノムにおいてexonのvariationの解析を検討中である。

これらが示すように、研究者らは膀胱癌の疫学的解析や膀胱癌患者ゲノムの解析については一定の知見を有していると考えられる。

- GWAS: 関東労災病院及び多摩総合医療センターに通院中の膀胱癌患者およびコントロールの非癌患者から血液を採取し、genomic DNAを抽出する。GWASは特にアジア人に特化したアレイとして75万SNPを搭載したAsian Screening Arrayにて施行する予定である。

# Discoveryに最適なASAのGenome-wide backbone

これまでカバーされてこなかった東アジア人のRare・低頻度SNPを多く搭載



- 本研究では日本人における膀胱癌感受性の認められるSNPを同定することを意図している。このことは遺伝背景的に膀胱癌リスクの高い日本人勤労者を同定しうる。
- 特にSNP-環境(職業)相互作用が解明されれば、膀胱癌感受性のあるSNPを持つ勤労者に対する膀胱癌の啓蒙活動を早期に開始する、尿細胞診や膀胱超音波検査を健診に導入する、あるいは環境因子としての労働作業環境を検討、改善するといったことに繋がる可能性もある。

多層ニューラルネットワーク解析：原則としてデータ解析は従来の統計学的手法にて施行するが、別途多層ニューラルネットワーク（人工知能）によるデータ解析も試みたい。

我々はこれまで多層ニューラルネットワーク解析を用いて、前立腺生検での前立腺癌検出の予測を報告している。

- *bioRxiv* 291609; doi: <https://doi.org/10.1101/291609>
- 日本泌尿器科学会総会 2018年4月

## 倫理面への配慮

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成29年文部科学省・厚生労働省告示第1号)、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年3月29日)に則り、関東労災病院、多摩総合医療センターならびに機構本部における研究倫理委員会の承認を得て実施される。

また、個々の対象者への事前の説明を十分に行い、同意を得るとともに、得られたデータが対象者個人の健康管理に役立てることが出来るように事後の結果説明あるいは保健指導を行っている。また、既存のデータの使用も含めて、個人情報保護等について、最大限の倫理的な配慮を払う。