

Human Genome Variation[§]誌掲載論文「原爆被爆者における結直腸がんサブタイプのリスクは *CD14* と *IL18* 遺伝子多型に関連している」

胡 軼群、吉田健吾、John B. Cologne、牧 真由美、森下ゆかり、佐々木圭子、林 幾江、大石和佳、飛田あゆみ、京泉誠之、楠 洋一郎、徳永勝士、中地 敬、林 奉権

“*CD14* and *IL18* gene polymorphisms associated with colorectal cancer subsite risks among atomic bomb survivors”

Human Genome Variation 2, Article number: 15035 (2015)

(doi:10.1038/hgv.2015.35)

今回の調査で明らかになったこと

私たちの遺伝子の構造には個人差があり—これを「遺伝子多型」と呼び、いくつかの遺伝子型にタイプ分けされる—個人個人の生まれつきの体質はこれらの遺伝子の違いによって影響される。原爆被爆者に発生した大腸がんを部位別に近位結腸がん（大腸の前半部分）と遠位結直腸がん（大腸の後半部分）に分けるとともに、更に免疫・炎症関連遺伝子 *CD14* と *IL18* の遺伝子型別に大腸がん発生リスクと被曝線量との関係を検討した。この結果、*CD14* 遺伝子多型^{※1}が放射線関連遠位結直腸がんリスク、また *IL18* 遺伝子多型^{※2}が放射線関連近位結腸がんリスクの個人差に関与することを示唆している。

※1 *CD14* 遺伝子多型：自然免疫に関係する遺伝子多型

※2 *IL18* 遺伝子多型：炎症誘導により病原体の排除に働く遺伝子多型

解 説

放射線影響研究所の林 奉権副部長（放射線生物学/分子疫学部）らは、広島・長崎の原爆被爆者の健康状態を長期追跡している成人健康調査の対象者のうち、1981年以降、免疫学的調査で収集された対象者の試料を用いて、原爆被爆者に発生する大腸がん免疫・炎症関連遺伝子多型との関連を調査し、その結果を *Human Genome Variation* 誌に発表した。

1. 調査の目的

大腸がんは、原爆被爆者の死亡率と罹患率のリスクの増加が明らかながんのひとつである。放射線影響研究所の寿命調査集団における大腸がんの発生率は、放射線被曝線量に応じて増加しており、被曝後 65 年以上経過した現在でもそのリスクは高いままである。今回の調査では、放射線被曝に対する大腸がん感受性の個人差を検討するため、免疫・炎症関連遺伝子の中から特に、自然免疫に関係する *CD14* と炎症誘導により病原体の排除に働く *IL18* の遺伝子型別に大腸がん（近位結腸がんと遠位結直腸がん）^{※3} 発生リスクと放射線被曝との関係を調べた。

※³ 近年、大腸がんの中で近位結腸がんと遠位結直腸がんでは主たる発がん経路が異なることが見出されていることから、今回の調査では、近位結腸がんと遠位結直腸がんにおける放射線被ばくに対する感受性の個人差を検討した。

2. 調査の方法

大腸がん 222 症例（近位結腸がん 81 症例と遠位結直腸がん 131 症例）を含む成人健康調査対象者 4,690 名の *CD14* と *IL18* の遺伝子多型を調べた。*CD14* と *IL18* 遺伝子型はそれぞれが次の三つに分けられる：野生型ホモ接合体、ヘテロ接合体、変異型ホモ接合体※⁴。放射線被曝線量と *CD14* または *IL18* 遺伝子型を組み合わせた場合のリスク評価と相互作用は統計的モデルにより検討した。

※⁴ 対立遺伝子のうち、集団の多くが持つものを野生型遺伝子(A)、少ないものを変異型遺伝子(a)とした場合、野生型ホモ接合体：AA、ヘテロ接合体：Aa、変異型ホモ接合体：aa で表される。

3. 調査の結果

(1) *CD14* 遺伝子型と遠位結直腸がん：

性別、出生年、都市、喫煙状況、放射線被曝線量を調整した時、*CD14* 遺伝子の 911 塩基対 5' 上流にある *CD14* 遺伝子多型の野生型ホモ接合体 *CD14 -911 A/A* 遺伝子型は、他の二つのヘテロ接合体または変異型ホモ接合体 (*A/C*, *C/C*) 遺伝子型より結直腸がんリスクと遠位結直腸がんリスクが有意に高かった。しかし、放射線被曝と *CD14* 遺伝子型の間に統計的な相互作用は見られなかった※⁵。また、*CD14-911 A/A* 遺伝子型の膜結合（もともと細胞の表面に結合した形で存在）及び可溶性 *CD14* 蛋白レベル（膜に結合した蛋白が酵素により切断され血液中に存在）が他の二つの遺伝子型より有意に高かった。

※⁵ この調査では *CD14 -911 A/A* の遺伝子型をもつ集団で放射線被ばく線量に伴い直腸がんを含む遠位結直腸がんリスクが増加するかどうかの可能性を調べた。これまでのより大きな集団での遺伝子型を分けない疫学調査では直腸がんリスクの放射線被ばくによる増加は認められていない。しかしながら、本調査では直腸がん単独では症例数が少ないため、放射線被ばくに伴うリスクの評価ができなかった。遠位結直腸がんをさらに分けた遠位結腸がんまたは直腸がんについての遺伝子型別の解析は今後の重要な課題である。

(2) *IL18* 遺伝子型と近位結腸がん：

性別、出生年、都市、喫煙状況、放射線被曝線量を調整した時、*IL18* 遺伝子の 137 塩基対 5' 上流にある *IL18* 遺伝子多型のホモ接合体 *IL18 -137 G/G* 遺伝子型は他の二つのヘテロ接合体または変異型ホモ接合体 (*G/C*, *C/C*) 遺伝子型より近位結腸がんリスクが有意に高かった。しかし、放射線被曝と *IL18* 遺伝子型の間に統計的な相互作用は見られなかった。また、*IL18-137 G/G* 遺伝子型の血漿中 *IL-18* レベル（合成された蛋白が血液中に存在）は他の二つの遺伝子型より低い傾向を示した。

今回の調査の意義

今回の原爆被爆者の調査により、原爆被爆者の遠位結直腸がんの発生は *CD14* を介し、近位結腸がんの発生は *IL18* を介した炎症性応答と関連する可能性が考えられる。

放射線影響研究所は、広島・長崎の原爆被爆者および被爆二世を 60 年以上にわたり調査してきた。その研究成果は、国連原子放射線影響科学委員会（UNSCEAR）の放射線リスク評価や国際放射線防護委員会（ICRP）の放射線防護基準に関する勧告の主要な科学的根拠とされている。被爆者および被爆二世の調査協力に深甚なる謝意を表明する。

§ *Human Genome Variation* 誌は、英国 Nature 出版グループの公式月刊学術誌であり、人類遺伝学研究、新たに発見されたヒト遺伝子の多様性と変異についての原著と総説を掲載している。(2014 年のインパクト・ファクター：2.684)