

平成 21年 2月

大谷英之 学位論文審査要旨

主 査 池 口 正 英
副主査 入 澤 淑 人
同 村 脇 義 和

主論文

Functional polymorphisms in the promoter regions of matrix metalloproteinase-2, -3, -7, -9 and TNF-alpha genes, and the risk of colorectal neoplasm in Japanese
(日本人におけるマトリックスメタロプロテインナーゼ-2、-3、-7、-9およびTNF- α の機能的遺伝子多型と大腸腫瘍性病変のリスク)

(著者：大谷英之、前田直人、村脇義和)

平成21年 Yonago Acta medica 52巻 47頁～56頁

学 位 論 文 要 旨

Functional polymorphisms in the promoter regions of matrix metalloproteinase-2, -3, -7, -9 and TNF- α genes, and the risk of colorectal neoplasm in Japanese
(日本人におけるマトリックスメタロプロテインナーゼ-2、-3、-7、-9およびTNF- α の機能的遺伝子多型と大腸腫瘍性病変のリスク)

近年、わが国では大腸癌が増加しているが、大腸癌は多因子性疾患であり、環境因子及び遺伝的素因が関与しているとされている。一方、種々の腫瘍性疾患において、細胞外マトリックス分解酵素であるmatrix metalloproteinase (MMP)あるいは炎症性サイトカインのひとつであるtumor necrosis factor (TNF) - α などの機能的遺伝子多型との関連が報告されている。本研究では、大腸腫瘍性疾患におけるMMPsおよびTNF- α の遺伝子多型と疾患感受性および腫瘍進展性について検討した。

方 法

大腸内視鏡検査を施行した症例のうち、同意の得られた186症例（男96例、女90例、平均年齢 64 ± 13 歳）を対象とした。内視鏡所見および病理組織所見により、癌腫群47例、腺腫群72例、非腫瘍(コントロール)群67例の3群に分けた。患者背景に関する問診とともに、末梢血DNAを用いて、MMP-2 -1306 C/T、MMP-3 -1171 5A/6A、MMP-7 -181 A/G、MMP-9 -1562 C/T、TNF- α -308 G/Aの遺伝子多型を、PCR-RFLP法で解析した。

結 果

背景因子では、腺腫群と癌腫群はコントロール群と比較して、年齢が高く、男性が多く、飲酒歴、喫煙歴を有する者が多かった。次に腺腫群と癌腫群とを比較した場合、年齢、性別、飲酒歴、喫煙歴に差を認めなかったが、家族歴に大腸癌を有する例が癌腫群に有意に多かった。遺伝子多型と疾患感受性について年齢、性別、飲酒歴、喫煙歴で調整したロジスティック回帰で検討すると、腺腫群、癌腫群はコントロール群と比べていずれの多型頻度にも差はみられなかった。一方、腫瘍進展性に関して、腺腫群と癌腫群とで比較すると、MMP-3の5Aアレルのオッズ比が2.74と癌腫群で有意に高かった(95%CI=1.11-6.74;P=0.02)。

考 察

本研究ではMMP-2、-3、-7、-9とTNF- α の遺伝子多型と大腸腫瘍性病変の疾患感受性について検討したが、いずれの遺伝子多型との関連もみいだせなかった。従来報告でも、MMP-2の遺伝子多型と大腸癌との関連について関連ありとするものと関連なしとするものがあり一定の成績は得られていない。MMP-3遺伝子では-1171の5A/6A多型について転写活性の低い6Aアレルが間接的に大腸癌の疾患感受性に関与しているとの報告があるが、他の多くの報告は多型との関連はないとしている。MMP-7では-181 G/Gの多型が大腸癌疾患感受性と関連があるとする報告が多い。MMP-9およびTNF- α 遺伝子でも大腸癌疾患感受性と遺伝子多型との関連はみられないとする報告が多い。このように一定の成績が得られない理由として、人種差とともに、環境因子が複雑に関与しているためと推測される。

一般に大腸癌は腺腫から癌種へと進行することが知られており、これらの遺伝子多型と腫瘍進展性との関与について検討したところ、MMP-3多型のみで差を認め、転写活性の高い5Aアレルの頻度が癌腫群に高くみられた。乳癌での検討でMMP-3の過剰産生が引き金となって周囲細胞での活性酸素種の産生を増大させDNA損傷および遺伝的不安定性を生じて悪性転換することが報告されており、同様の機序が大腸癌でも生じている可能性が考えられる。

結 論

MMP-2、-3、-7、-9、TNF- α のいずれの多型も大腸腫瘍性疾患の疾患感受性とは関連がみられなかったが、腺腫から癌への腫瘍の進展においてはMMP-3 -1171の5Aアレルの存在が関与している可能性が示唆された。