

Ainur Akilzhanova 論文内容の要旨

主 論 文

Genetic Profile and Determinants of Homocysteine Levels in Kazakhstan Patients with Breast Cancer

カザフスタン共和国乳がん患者における遺伝的背景とホモシステイン濃度決定因子

Ainur Akilzhanova、Zhannur Nurkina、Kuvat Momynaliev、Erlan Ramanculov、Zhavbai Zhumadilov、Tolabay Rakhypbekov、林田 直美、中島正洋、高村 昇

Anticancer Research 33(9):4049-59, 2013

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 放射線医療科学専攻
(主任指導教員：高村 昇 教授)

緒 言

乳がんの発症には、遺伝的因子に加えて種々の環境因子が関与していることが知られている。近年、ビタミン B の一種である葉酸の低摂取と乳がんのリスク上昇との関連が注目されてきている。葉酸の低摂取による乳がんのリスク上昇のメカニズムについては未だ明らかになっていないが、葉酸の低下そのものによる DNA メチル化異常に加えて、葉酸代謝異常によるホモシステイン上昇も関与していると考えられている。ホモシステインは葉酸からメチオニンが生成される過程における中間生成物であるが、近年葉酸摂取低下によるホモシステイン濃度の上昇が、発がんを含む種々の病態に関与していることが示唆されている。

中央アジアに位置するカザフスタン共和国の主要民族であるカザフ人は、元来遊牧民族である。我々は最近、カザフ人が、その伝統的な食事から葉酸欠乏状態にあることを初めて明らかにした。今回我々は、カザフスタン共和国において、乳がん患者における葉酸及びホモシステイン代謝に関連する因子の同定、及び関連遺伝子である 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 遺伝子多型について調査を行った。

対象と方法

乳がん患者群（患者群）は、カザフスタン共和国のアスタナ市及びセメイ市において乳がんと診断され、手術を受けた 315 症例、対照群は両市において乳がんと診断されなかった 604 名の健常人である。両群からインフォームドコンセントを得たのちに採血を行い、一般生化学的検査に加えて葉酸、ホモシステイン濃度の測定を行った。さらに血球から染色体 DNA を抽出して MTHFR 遺伝子の C677T 多型及び A1298C 多型頻度を算出し、両群を比較した。

結 果

患者群では対照群に比較してクレアチニン、CRP が有意に高く、アルブミンが有意に低下していた。また患者群では対照群に比較して葉酸値が有意に低下していたが、両群とも葉酸濃度の平均値は日本人の基準値下限であった (2.8 ng/ml vs. 2.9 ng/ml, $p=0.019$)。一方、ホモシステイン濃度は対照群に比較して患者群で有意に高かった (17.2 nmol/ml vs. 14.5 nmol/ml, $p=0.001$)。

種々の因子で調整した結果、患者群では対照群に比較して MTHFR 遺伝子の C677T 多型頻度は有意に高く (OR=1.71, 95%CI: 1.21-2.43)、A1298C 多型頻度は有意に低かった (OR=0.68, 95%CI: 0.49-0.95)。患者群においてホモシステイン値は C677T 及び A1298C 多型との有意な関連がみられなかったが、葉酸値は他の因子に独立して高ホモシステイン血症に関連していた。

考 察

本研究の結果は、カザフスタン共和国における乳がん発症において、MTHFR 遺伝子多型が関連している可能性を示唆するものであった。本研究でもカザフスタン共和国における葉酸摂取量が低いことが示唆されたが、遺伝子多型の発がんメカニズムの関与を解明するにあたって、栄養状態含めた生活因子、環境因子の関連を考慮することが必要であると考えられる。また、近年欧米諸国を中心に、葉酸補充食の摂取を通じた葉酸、ホモシステイン代謝の改善が図られてきており、今後カザフスタン共和国のように比較的葉酸摂取が少ないと考えられる地域における介入的調査を行うことも重要であると考えられる。