



# Polymorphisms of Glutathione S-Transferase in Skin Cancers in a Japanese Population

Chiyomaru, Koji

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2011-03-25

(Date of Publication)

2011-09-12

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲5208

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005208>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名 千代丸 康治  
博士の専攻分野の名称 博士（医学）  
学 位 記 番 号 博い第 5208 号  
学位授与の 要 件 学位規則第 5 条第 1 項該当  
学位授与の 日 付 平成 23 年 3 月 25 日

【 学位論文題目 】

Polymorphisms of Glutathione S-Transferase in Skin Cancers in a Japanese Population(日本人の皮膚癌におけるグルタチオン S トランスフェラーゼの遺伝子多型)

審 査 委 員

主 査 教 授 林 祥剛  
教 授 南 博信  
教 授 伊藤 智雄

(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

## Polymorphisms of Glutathione S-Transferase in Skin Cancers in a Japanese Population

日本人の皮膚癌におけるグルタチオン S トランスフェラーゼの遺伝子多型

神戸大学大学院医学系研究科医科学専攻  
皮膚科学  
(指導教員：錦織千佳子教授)

千代丸 康治

### 論文の要旨

<研究の目的>

グルタチオン S トランスフェラーゼ (GST) の超遺伝子族は、アルファ、カッパ、ミュー、オメガ、パイ、シータ、ゼータおよびマイクロゾームの 8 種類が同定されており、基質の求電子剤に対するグルタチオン抱合を触媒することによって、化学毒性物質や発癌物質に対して防御的に働くことが知られている。GSTM と GSTT の亜属に含まれる遺伝子には、null 型の遺伝子多型を示すものがあり、癌に対する高い感受性を示す。イギリスでは、GSTM1 の遺伝子多型が基底細胞癌、有棘細胞癌や悪性黒色腫における感受性を変化させることが報告されている。さらに最近の報告では白人において、GSTM1 と GSTT1 の遺伝子多型が非悪性黒色腫皮膚癌の発生に関連することが示唆された。一方胃癌や急性白血病のリスクとして、GST を調べた研究で人種間の違いが報告されたが、今までのところ有色人種における皮膚癌との関連の報告がない。今回我々の研究では、有色人種における、GST 超遺伝子族の遺伝子多型と皮膚癌との関連を調べ、皮膚癌のハイリスクグループを同定するための簡便なスクリーニングの方法の確立を目指して以下の研究を行った。

<対象と方法>

2004 年 4 月から 2010 年 11 月にかけて神戸大学医学部附属病院皮膚科を受診した皮膚癌の患者群 115 例 (日光角化症 20 例、基底細胞癌 41 例、有棘細胞癌 25 例およびボーエン病 29 例) と、担癌患者ではない、軽い皮膚の感染症や、皮膚良性腫瘍の患者群 92 例をコントロール群として解析した。本研究は神戸大学医学倫理委員会の承認を得た上で、ヘルシンキ宣言に基づいて実施した。書面によるインフォームドコンセントはすべての対象群より得た。

末梢血より Qiagen FlexiGene DNA kit (Qiagen, Tokyo, Japan) を用いて DNA を抽出した。GST の多型は GSTM1、GSTP1 および GSTT1 の 3 種類を選び、GSTM1 および GSTP1 の多型同定には PCR-RFLP 法を用い、GSTT1 の多型同定は PCR 法を用いた。統計学的な処理は SPSS (for Windows, version 17.0) を用い、年齢と性別で調整した、調整オッズ比及び 95%信頼区間を用いて有意差を計算した。

<結果>

GSTM1 の positive の遺伝子型が皮膚有棘細胞癌において、コントロール群と比べ有意に高い結果を得た。(調整オッズ比 = 3.09、95%信頼区間 1.04 - 9.21)

また、GSTM1 の positive の遺伝子型が非露光部の皮膚有棘細胞癌において、コントロール群と比べ有意に高い結果を得た。(調整オッズ比 = 5.79、95%信頼区間 1.15 - 29.1)

<考察および結論>

我々の研究では、皮膚有棘細胞癌とコントロール群の間で、GSTM1 の遺伝子型の分布に明らかな差異を認めた。すなわち、日本人では GSTM1 の欠失を示す遺伝子型が、非露光部における皮膚有棘細胞癌のリスクを下げるという結果であった。

一般的には、GSTM1 の null 遺伝子型では、皮膚癌のリスクを上げるという報告がなさ

れている。さらにその酵素活性は GST の positive に比較してより低くなっているといわれている。癌化という視点にたてば、GST 酵素の活性低下は細胞障害を引き起こしやすくさせ、結果的に皮膚癌を引き起こす原因となる。GST は、酸化型 DNA 損傷を引き起こさせる活性酸素種を解毒する作用がある。紫外線暴露は皮膚癌の原因の大きな要素で、UV によって起こる活性酸素種や酸化的 DNA 損傷は皮膚癌の原因となる。したがって、GST 機能不全ないし低下は、酸化的ストレスの関係する皮膚癌発生に関与すると考えられる。実際に、Carless らはオーストラリアの白人の人口において、GSTM1 の null 遺伝子型が日光角化症のリスクを上げると報告している。

しかし、我々の結果は GST の null 遺伝子型が露光部において日光角化症や皮膚有棘細胞癌のリスクを上げるという事を支持するものではなかった。むしろ、露光部、非露光部共に、皮膚有棘細胞癌発症には GST の positive 遺伝子型が密接に関連しているという結果であった。

この矛盾する結果の理由は不明である。人種間での日焼けに対する急性炎症の違いも 1 つの理由かも知れない。癌化と関連する遺伝子多型の研究はしばしば相矛盾する結果がみられる。異なる人種、環境要因等が結果に関連していると考えられる。

日本の人口では、GST の null 遺伝子型はその酵素活性を変化させるかもしれないが、癌化に対して防衛的にはたらく他の経路が引き起こされるのかもしれない。さらなる研究が待たれる。

GSTM1 遺伝子と同様に GSTT1 遺伝子も null 遺伝子型をもつ。以前のデータによれば白人において患者群とコントロール群で GSTT1 の null 遺伝子型は各々およそ 20%にみられている。我々の研究では GSTT1 の null 遺伝子の分布は白人のデータとは全く異なり、患者群で 48.9%、コントロール群で 42.4%であった。

GSTP1 の Val/Val のホモ変異型が他の癌腫で癌化のリスクを上げるという報告がある。以前の報告によると膀胱癌や精巣癌において、GSTP1 が癌化の重要な因子であるとのことであったが、我々の研究では野生型である Ile/Ile と、変異型である Val/Val および Val/Ile とを比較したが有意差は認められなかった。

GSTM1 と GSTT1 とともに酸化脂質や酸化 DNA、エポキシドないし細胞障害性試薬に対して防衛的に働いており、この両方を null でもつ個体は片方だけ null でもつ個体に比べ癌化のリスクがさらに上がる可能性が示唆されているが、我々の研究では、皮膚有棘細胞癌の発生のリスクには関与していなかった。

われわれの結果を説明する 1 つの可能性として、GSTP1 が細胞のアポトーシスを抑制し、さらに GSTP1 の過剰発現がいろんな癌腫で報告されていることもあり、GSTM1 の positive でも同様に細胞のアポトーシスを抑制することで変異をもった細胞の生存を可能にさせているということも考えうる。さらに付け加えるならば、細胞周期の調節、DNA 修復、あるいは他の抗癌免疫システムにふくまれる特定の遺伝子群がはたらく他の様々な経路があり、GSTM1 の経路とは独立して働いているであろう。

疾患群およびコントロール群の数が十分とはいえないが、さらなる研究が有色人種における GST 遺伝子多型と皮膚癌との関連性をあきらかにすると思われる。

結論として、今回我々の研究は、日本の人口において、GSTM1 の多型は皮膚癌発生に関与する重要な因子である可能性を示唆する。皮膚有棘細胞癌の発生要因としてより理解が深まれば、ハイリスクグループの同定を可能にし、予防医学の観点からも有益であると考えられる。またハイリスクグループを長期観察のプログラムに組み込むことで、皮膚癌の早期発見、早期治療にも貢献できると思われる。

要旨

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2175号	氏名	千代丸 康治
論文題目 Title of Dissertation	<p>Polymorphisms of Glutathione S-Transferase in Skin Cancers in a Japanese Population</p> <p>日本人の皮膚癌におけるグルタチオンSトランスフェラーゼの遺伝子多型</p>		
審査委員 Examiner	<p>主査 林 祥剛 Chief Examiner</p> <p>副査 南 博信 Vice-examiner</p> <p>副査 伊藤 智雄 Vice-examiner</p>		
審査終了日	平成23年 2月 16日		

(要旨は1,000字~2,000字程度)

グルタチオンSトランスフェラーゼ (GST) の超遺伝子族は、アルファ、カッパ、ミュー、オメガ、パイ、シータ、ゼータおよびミクロゾームの8種類が同定されており、基質の求電子剤に対するグルタチオン抱合を触媒することによって、化学毒性物質や発癌物質に対して防御的に働くことが知られている。申請者らの研究では、有色人種における、GST超遺伝子族の遺伝子多型と皮膚癌との関連を調べ、皮膚癌のハイリスクグループを同定するための簡便なスクリーニングの方法の確立を目指して以下の研究を行った。皮膚癌の患者群115例 (日光角化症20例、基底細胞癌41例、有棘細胞癌25例およびボーエン病29例) と、担癌患者ではない、軽い皮膚の感染症や、皮膚良性腫瘍の患者群92例をコントロール群として解析した。末梢血よりDNAを抽出し、GSTM1、GSTP1およびGSTT1の3種類のGST多型を選び、GSTM1およびGSTP1の多型同定にはPCR-RFLP法を用い、GSTT1の多型同定はPCR法を用いた。GSTM1のpositiveの遺伝子型が皮膚有棘細胞癌において、コントロール群と比べ有意に高い結果を得た。また、GSTM1のpositiveの遺伝子型が非露光部の皮膚有棘細胞癌において、コントロール群と比べ有意に高い結果を得た。本研究では、日本人ではGSTM1の欠失を示す遺伝子型が、非露光部における皮膚有棘細胞癌のリスクを下げるという結果であった。一般的には、GSTM1のnull遺伝子型では、皮膚癌のリスクを上げるといわれている。さらにその酵素活性はGSTのpositiveに比較してより低くなっているといわれている。癌化という視点にたてば、GST酵素の活性低下は細胞障害を引き起こしやすくさせ、結果的に皮膚癌を引き起こす原因となる。GSTは、酸化型DNA損傷を引き起こさせる活性酸素種を解毒する作用がある。紫外線暴露は皮膚癌の原因の大きな要素で、UVによって起こる活性酸素種や酸化的DNA損傷は皮膚癌の原因となる。したがって、GST機能不全ないし低下は、酸化的ストレスの関与する皮膚癌発生に関与すると考えられる。しかし、申請者らの結果はGSTのnull遺伝子型が露光部において日光角化症や皮膚有棘細胞癌のリスクを上げるという事を支持するものではなかった。むしろ、露光部、非露光部共に、皮膚有棘細胞癌発症にはGSTのpositive遺伝子型が密接に関連しているという結果であった。この矛盾する結果の理由は不明である。人種間での日焼けに対する急性炎症の違いも1つの理由かも知れない。癌化と関連する遺伝子多型の研究はしばしば相矛盾する結果がみられる。異なる人種、環境要因等が結果に関連していると考えられる。日本の人口では、GSTのnull遺伝子型はその酵素活性を変化させるかもしれないが、癌化に対して防御的にはたらく他の経路が引き起こされるのかもしれない。さらなる研究が待たれる。GSTM1遺伝子と同様にGSTT1遺伝子もnull遺伝子型をもつ。以前のデータによれば白人において患者群とコントロール群でGSTT1のnull遺伝子型は各々およそ20%にみられている。本研究ではGSTT1のnull遺伝子の分布は白人のデータとは全く異なり、患者群で48.9%、コントロール群で42.4%であった。GSTP1のVal/Valのホモ変異型が他の癌腫で癌化のリスクを上げるという報告がある。以前の報告によると膀胱癌や精巣癌において、GSTP1が癌化の重要な因子であるとのことであったが、本研究では野生型であるIle/Ileと、変異型であるVal/ValおよびVal/Ileとを比較したが有意差は認められなかった。GSTM1とGSTT1ともに酸化脂質や酸化DNA、エポキシドないし細胞障害性試薬に対して防御的に働いており、この両方をnullでもつ個体は片方だけnullでもつ個体と比べ癌化のリスクがさらに

上がる可能性が示唆されているが、本研究では、皮膚有棘細胞癌の発生のリスクには関与していなかった。本研究の結果を説明する1つの可能性として、GSTP1が細胞のアポトーシスを抑制し、さらにGSTP1の過剰発現がいろんな癌腫で報告されていることもあり、GSTM1のpositiveでも同様に細胞のアポトーシスを抑制することで変異をもった細胞の生存を可能にさせているということも考えうる。細胞周期の調節、DNA修復、あるいは他の抗癌免疫システムにふくまれる特定の遺伝子群がはたらく他の様々な経路があり、GSTM1の経路とは独立して働いている可能性がある。疾患群およびコントロール群の数が十分とはいえないが、さらなる研究が有色人種におけるGST遺伝子多型と皮膚癌との関連性を明らかにすると思われる。本研究は、グルタチオンSトランスフェラーゼ（GST）と皮膚癌の発生の関係についての解析であり、従来明らかではなかった日本の人口において、GSTM1の多型は皮膚癌発生に関与する重要な因子である可能性を示した。重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。