環境たばこ煙曝露と肺がん感受性

清原 千香子*

はじめに

30 年以上前までは、受動喫煙（環境たばこ煙）environmental tobacco smoke（ETS）曝露の健康影響はあまり重要視されていなかった。1971 年の US Surgeon General Report 以降は、徐々に ETS 曝露による健康影響についての関心が高まり、もはや ETS 曝露は公共の場、職場や家庭での単なる「迷惑」ではなくなってきた。喫煙者が主に曝露するたばこ煙（主流煙）と同様に、非喫煙者が曝露する ETS（殆どが副流煙）にも多くの発がん性物質が含まれている。本稿では、著者らの研究を中心に成人おける環境たばこ煙曝露と肺がん感受性との関連性について考察する。

環境たばこ煙曝露と肺がん

肺がんは先進国だけではなく開発途上国においても主要な死因の一つとなっている。米国では、1971 年の US Surgeon General Report 以来定期的に ETS 曝露による健康影響が評価されている。1986 年に国際がん研究機関 International Agency for Research on Cancer（IARC）は ETS 曝露により肺がんリスクが多少高まることを報告した。2002 年に IARC は ETS を非喫煙者の肺がんの原因であると判断した。同様に、1992 年に米国環境保護庁も ETS はヒトにおける発がん性物質であると判断した。

ETS には 40 以上の発がん性物質を含む 5000 以上の物質が含まれている。主な発がん性物質は芳香族炭化水素、ニトロソアミン（たばこ特異的ニトロソアミンを含む）や芳香族アミン（ヘテロサイクリック芳香族アミンを含む）に分類される。

これまで、配偶者からの ETS 曝露と肺がんとの関連性についてメタ分析（ある課題に関する過去の研究結果を系統的に収集し、それらの質的評価ならびに数量的評価を合成して行う手法で、システマティックレヴューの統計解析にあたる部分）した研究は 5 研究[1)-5)]あるが、そのうちの 4 研究[2)-5)]において統計学的に有意な肺がんリスクの上昇、すなわち、オッズ比（OR）= 1.20-1.85、が認められている。また、ETS 曝露による肺がんリスクには人種差がある可能性が示唆されている（米国人 OR = 1.18、欧州人 OR = 1.27 および日本人 OR = 1.30）[4)]。

多くの疫学研究においては、ETS 曝露は非喫煙者の自己申告に基づいているにも関わらず、人種、場所、文化的環境、時が異なってもほぼ一致した結論に達している[6)]。また、ETS 曝露と肺がんリスクについての量－反応関係も認められている[6)]。このことは、ETS 曝露により肺がんが発症することはほぼ確かであることを意味している。しかし、いくつかの研究においては、非喫煙者の自己申告による ETS 曝露と非喫煙者の配偶者の喫煙は一致しておらず、正確に ETS 曝露測定していないと考えられ、ETS 曝露と肺がんとの関連性を正しく評価していない可能性がある[6)]。現在のところ適切なバイオマーカーはまだ見つかっていないが、今後は、長期のあるいは過去の ETS 曝露を正確に反映するバイオマーカーを用いた疫学研究が望まれる。

環境たばこ煙曝露に対する肺がん感受性

喫煙は肺がんの重要な危険因子であるが、10

＊ 九州大学大学院医学研究院

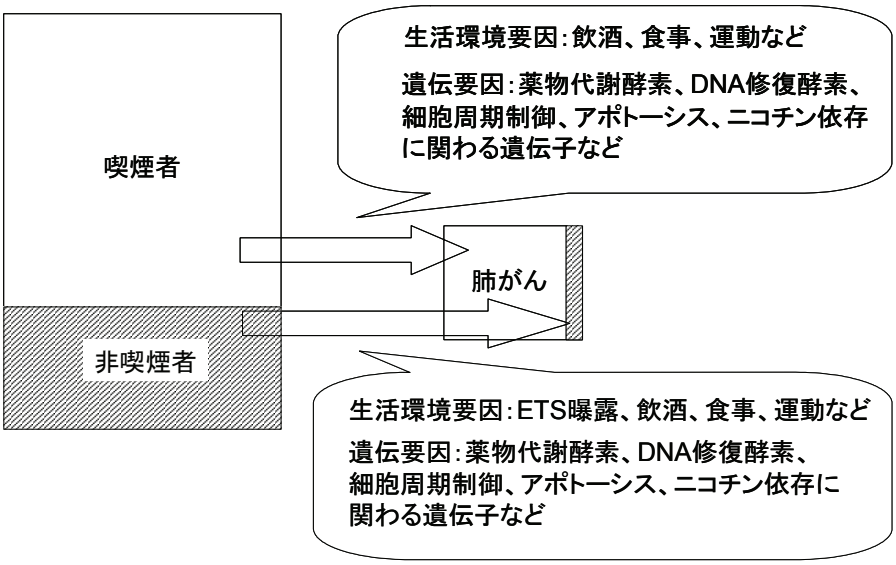

図-1　肺がんの環境要因と遺伝要因

肺がんは多因子疾患であり、生活環境要因と遺伝要因が複雑に絡み合って発症する。非喫煙者の場合は、ETS 曝露などの生活環境要因と喫煙者と同様な遺伝子が、程度の差こそあれ、関与していると考えられる。発症機構は図-2、個々の肺がん感受性候補遺伝子は表-1 に示す。

人に 1 人の喫煙者が肺がんに罹患し、全肺がんの 5-10% が非喫煙者（一般的な定義では、生涯喫煙本数が 365 本未満）であると言われている。このことは、遺伝要因が肺がん発症に関与していることを示している（図-1）。

たばこ煙に存在する benzo[a]pyrene（BP）などの芳香族炭化水素 polycyclic aromatic hydrocarbons（PAHs）の活性化（薬物代謝第一相）に関与する cytochrome P450（CYP）1A1 と解毒（薬物代謝第二相）に関与する glutathione S-transferase（GST）の遺伝子多型は喫煙者の肺がん発症に重要な役割を果たしている（図-2）。能動喫煙の場合と同様に、ETS 曝露と非喫煙者の肺がんとの関連性も *CYP1A1* や *GST* 遺伝子多型が関与していると考えられる。

CYP1A1 遺伝子の 3’側の非翻訳領域の T3801C 遺伝子多型やエクソン 7 での Ile462Val 遺伝子多型などいくつかの遺伝子多型と肺がんとの関連性が報告されている[7]。野生型に比べて変異型は、T3801C 遺伝子多型では常在型酵素の量が多いこと、Ile462Val 遺伝子多型では酵素誘導能が強いことに関連している[8]。

一方、*GST* のアイソザイムである *GSTM1* 遺伝子は広範な欠損により殆ど酵素活性のない *GSTM1* 欠損型と正常な酵素活性を持つ *GSTM1* 非欠損型に分類されている。

我々が行なった ETS 曝露と肺がんリスクについての多施設共同研究[9]においては、*CYP1A1* T3801C 遺伝子多型では、T/T 型（野生型）を基準とした場合、T/C 型や C/C 型での有意な肺がんリスクの上昇は認められなかった。*GSTM1* 遺伝子多型では、*GSTM1* 非欠損型に対して *GSTM1* 欠損型は有意ではないが肺がんリスクの上昇傾向、OR = 1.37、95% 信頼区間（CI）= 0.90-2.09、が認められた。*CYP1A1* T3801C と *GSTM1* 遺伝子多型を組み合わせて肺がんのリスクを検討すると、T アレルが 1 個以上ある遺伝子型（T/T 型あるいは T/C 型）かつ *GSTM1* 非欠損型を基準とした場合、どの遺伝子型の組み合わせでも有意な肺がんリスクの上昇は観察されなかった。

環境要因と遺伝要因の交互作用を検討することは肺がん予防上重要である。*CYP1A1* T3801C 遺伝子多型と ETS の曝露を組み合わせた場合、T/T 型でかつ ETS（-）（ETS 曝露なし）を基準とした場合、C/C 型と ETS（+）（ETS 曝露あり）の組み合わせでは有意ではないが肺がんリスクの

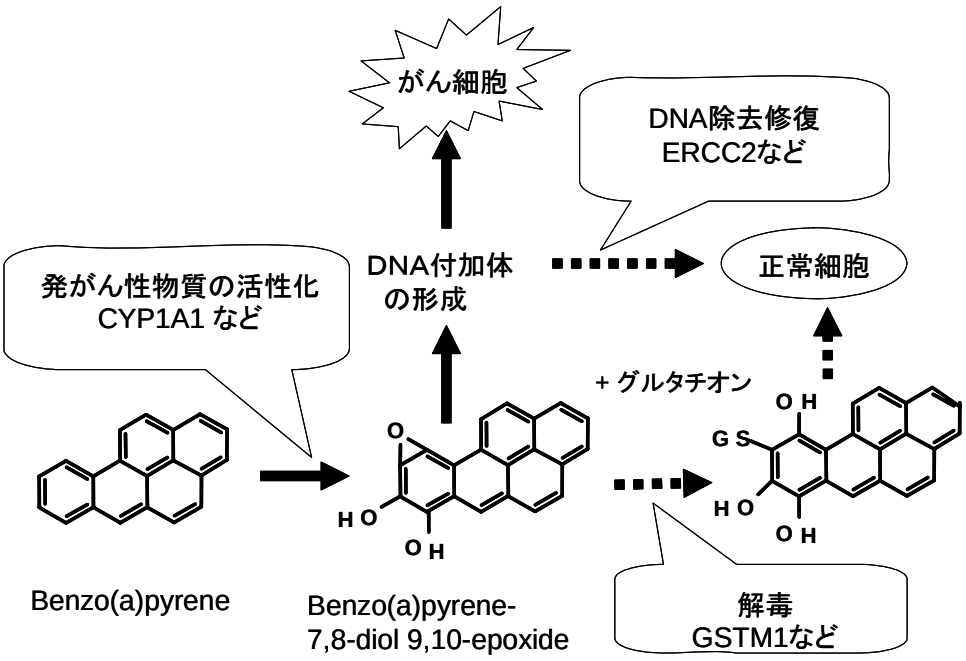

図-2　Benzo[a]pyrene による肺がん発症機構[6)]

高まりが観察された（OR = 1.86、95% CI = 0.45-7.68）。その他の組み合わせでは、肺がんリスクへの関与は観察されなかった。この場合、遺伝要因と環境要因の交互作用は認められなかった。つまり、ETS（+）の場合と ETS（-）の場合の、T アレルを持つ遺伝子型に対する C/C 型の OR の比、あるいは、T アレルがある場合とない場合での、ETS（-）に対する ETS（+）の OR の比を取る際に、交互作用が 1 の場合は、交互作用はないと考えられる。

一方、*GSTM1* 遺伝子多型と ETS 曝露を組み合わせた場合、*GSTM1* 非欠損型でかつ ETS（-）を基準とすると、*GSTM1* 非欠損型でかつ ETS（+）の肺がんリスクは 1.02（95% CI = 0.48-2.21）、*GSTM1* 欠損型でかつ ETS（-）のリスクは 1.39（95% CI = 0.82-2.36）、*GSTM1* 欠損型でかつ ETS（+）のリスクは 2.27（95% CI = 1.13-4.57）であった。*GSTM1* 欠損型の場合のみ ETS 曝露の影響が現われていが、この場合の交互作用も統計学的には有意ではなかった。

CYP1A1 T3801C 遺伝子多型の分布には人種差が認められており、C/C 型の頻度は日本人では約 10% であるのに対して欧米人は 1% 以下であることが報告されている[7)]。つまり欧米人では、この遺伝子多型と肺がんとの関連性を検討するには、日本人に比べてかなり大きなサンプル数が必要となる。Vineis らが最近行ったプール分析（既に行われた複数の疫学研究の生データを集めて再度検討し、関連の有無やその程度をより合理的に推定する統計的手法）[10)]では白人においても統計学的に有意な肺がんリスクの上昇（OR = 2.4、95% CI = 1.2-4.8）が報告された。喫煙者での薬物代謝酵素遺伝子多型の肺がん発症における役割についての研究は多いが、非喫煙者での研究は少ない。これまでに、症例対照研究において *CYP1A1* T3801C 遺伝子多型と非喫煙者の肺がんとの関連性について検討した報告は、我々の研究[9)]しかない。また、CYP1B1 は BP の代謝に関しては CYP1A1 より代謝能が高いと考えられている[6)]。*CYP1B1* Leu432Val 遺伝子多型の Val/Val 型は Leu/Leu 型に比べて DNA 付加体が多いことが知られており、非喫煙者の肺がん発症にこの遺伝子が関与している可能性があると考えられる。

喫煙者における *GSTM1* 欠損型の肺がん発症リスクは Houlston がおこなったメタ分析[11)]では、白人での OR は 1.08（95% CI = 0.97-1.22）であるのに対して、アジア人での OR は 1.38

(95% CI = 1.12-1.69) であった。この結果は、喫煙者肺がん発症における *GSTM1* 遺伝子多型の関与は、アジア人においての方がより重要である可能性を示している。ETS 曝露による肺がん発症も、*GSTM1* 遺伝子多型の関与はアジア人の方が白人よりも大である可能性を示唆すると考えられる。ちなみに、*GSTM1* 欠損型の頻度は白人でもアジア人では約 50% である[7]。これまで、*GSTM1* 遺伝子多型の非喫煙者肺がんのリスクとの関連性については三つの報告がある。Neyberg ら[12]は *GSTM1* 欠損型のリスクを 0.6 (95% CI = 0.3-1.1) と、Malats ら[13][14]は 0.97 (95% CI = 0.55-1.72) と1.5 (95% CI = 0.9-2.7) と報告している。我々の研究[9]では *GSTM1* 欠損型の肺がん発症リスクは有意ではないが、上昇傾向 (OR = 1.37、95% CI = 0.90-2.09) が観察された。我々の研究では、腺がんが症例の大多数 (89.9%) を占めていたが、Malats らの研究[13]における腺がんに限った解析では、*GSTM1* 欠損型のリスクは 1.2 (95% CI = 0.6-2.5) であった。一方、*GSTM1* 欠損型の扁平上皮がんと小細胞がんを併せた発症リスクは 2.3 (95% CI = 0.9-6.1) であった。彼らの研究[8]においては、喫煙との関連性が強い組織型において、より強い *GSTM1* 遺伝子多型の関与が認められていた。能動喫煙と同様に、ETS 曝露でも腺がん以外の組織型の方が *GSTM1* 遺伝子多型との関連性は強いのかもしれない。

非喫煙者における ETS 曝露と肺がん発症リスクとの関連性はあまり強くないため、遺伝要因を考慮した研究が特に必要不可欠と考えられ、遺伝的高感受性者に ETS 曝露の影響が強く現れる可能性がある。我々の研究[9]では ETS 高曝露群において *GSTM1* 欠損型のリスクが 2.18 倍に上昇していた。先にも記したように、環境要因と遺伝要因の交互作用を検討することは、特に非喫煙者の肺がん予防上重要である。Bennett ら[15]は、case-only study (対照群は設定せずに、交互作用を算出するためだけの疫学研究デザイン。交互作用検出のためのパワーは 1：2 の症例対照研究と同等あるいはそれ以上ある。) により ETS 曝露と *GSTM1* 遺伝子多型の交互作用を 2.6 (95% CI = 1.1-6.1) と報告している。我々の研究では交互作用は 1.60 であったが、統計学的には有意ではなかった。Neyberg ら[12]や Malats ら[13]の研究 (両者とも症例対照研究) においても有意な交互作用は見出されていない。しかし、我々の研究では ETS 曝露なしの者が少なかったため、40 pack-years 未満に対して 40 pack-years 以上に区分して交互作用を検討した。したがって、交互作用を過小評価している可能性が考えられる。

PAHs 以外のたばこ煙中に存在する発がん性物質に 4-aminobiphenyl や 2-naphthylamine などの芳香族アミンがある。N-アセチル転移酵素 N-acetyltransferases 2 (NAT2) は芳香族アミン類の代謝に関与しているが、肺がん発症における役割は他の薬物代謝酵素に比べて非常に複雑である。その理由は、NAT2 は芳香族アミン類の N-アセチル化と O-アセチル化の両方を触媒し、前者は解毒に、後者は代謝的活性化に関与しているからである。この酵素の基質となるたばこ煙への曝露が多い場合 (喫煙者) には、まずたばこ煙中の発がん性物質が CYP により N-酸化され、その後 NAT2 により O-アセチル化され代謝的に活性化される。喫煙者の場合には、NAT2 活性が低い (アセチル化の遅い) 遺伝子型は O-アセチル化 (活性化) 能が低くなり、肺がんリスクを低下させる方向に作用すると考えられる。一方、基質が少ない場合 (非喫煙者) はアセチル化の遅い遺伝子型は N-アセチル化 (解毒) 能が低くなり肺がんリスクを高める。ETS 曝露がありアセチル化の遅い遺伝子多型を持つ人はその反対の組み合わせの人に比べて統計学的には有意ではないがリスクの上昇 (OR = 1.7、95% CI = 0.6-4.8) が認められている[12]。しかし、*NAT2* 遺伝子と ETS 曝露の交互作用は認められていない。

その他の芳香族アミンとして、量的にはそれほど多くないが、2-amino-9H-pyrido-[2,3-b] indole や 3-amino-1-methyl-5H-pyrido[4,3-b] indole などのヘテロサイクリック芳香族アミ

表-1　肺がん感受性候補遺伝子[17)]

第一相薬物代謝（活性化）	*CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2A13 , ADH2, ADH3, MPO, EPHX1*, NQO1**
第二相薬物代謝（解毒）	*GSTM1, GSTM3, GSTT1, GSTP1, NAT2, NAT1, ALDH2, SOD2, SULT1A1, SULT1A2, SULT1A3*
DNA 修復	*XRCC1, XRCC3, XPD, XPF, ERCC1, ETCC2*
免疫機能	*IL1A, IL1B, IL6, IL10, TNF, HLA Class I/II*
細胞周期制御	*TP53, CHEK2, HRAS, Cyclin D1*
ニコチン中毒と他の受容体	*CYP2A6, DAT1, DRD2, DRD4, RARA*

＊ 第一相と第二相の両方の薬物代謝活性をもつが、肺がんでは第一相薬物代謝酵素に分類される

ン heterocyclic aromatic amines (HAAs)がある。NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1)は HAAs の代謝に関与している薬物代謝酵素である。NQO1 は代謝的活性化と解毒的代謝の両方の役割を持つことが知られているが、肺がん発症における役割は専ら代謝的活性化に関与しているようである[16)]。*NQO1* 遺伝子にも多数の遺伝子多型が報告されているが、Pro187Ser 遺伝子多型が肺がんリスクとの関連性について検討されている。Ser/Ser 型の酵素活性は Pro/Pro 型の酵素活性の 2-4% しかない。Ser アレルは Pro アレルに比べて肺がん発症に予防的に作用すると考えられる。

本稿では、*CYP1A1* と *GSTM1* 遺伝子を中心に記述したが、喫煙者において肺がん発症リスクと喫煙との関連性を修飾している薬物代謝酵素遺伝子は、非喫煙者においても肺がん発症リスクと ETS 曝露との関連性を修飾していることが予測される。

おわりに

環境たばこ煙曝露による肺がんのリスクは多くて 20-30% である。ETS 曝露による肺がんリスクはあまり大きくないので、個体のたばこ煙感受性（遺伝的素因）を考慮した研究が必要である。ETS に含まれる発がん性物質を代謝する薬物代謝酵素の遺伝子が、ETS 曝露による肺がんリスクを修飾していることが分かった。図-2 に示すように、第一相薬物代謝酵素と、第二相薬物代謝酵素のバランス、そして DNA 除去修復酵素の遺伝子の多型を加味した非喫煙者肺がんについての研究が今後は必要である。さらには、薬物代謝酵素や DNA 除去修復酵素以外の遺伝子の関与も考えられる（表-1）。

非喫煙肺がん患者の数は喫煙者肺がんに比べて数が少ないので、統計解析に耐えうる十分なサンプル数を得るためには多施設共同研究が必要である。さらには、肺がんは多因子疾患であるので、その複雑な発症メカニズムを解明するためには、研究効率を最大にして個々の研究の限界を克服する consortia や国際共同研究も必要であると考える。

文　献

1) Wang TJ, Zhou BS. Meta-analysis of the potential relationship between exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking Chinese women. Lung Cancer 1997; 16: 145-50.
2) Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. BMJ 1997; 315: 980-8.
3) Brown KG. Lung cancer and environmental tobacco smoke: occupational risk to nonsmokers. Environ Health Perspect 1999; 107 (Suppl 6): 885-90.
4) Zhong L, Goldberg MS, Parent ME, Hanley JA. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta-analysis. Lung Cancer 2000; 27: 3-18.
5) Taylor R, Cumming R, Woodward A, Black M. Passive smoking and lung cancer: a cumulative meta-analysis. Aust N Z J Public Health 2001; 25: 203-11.

6) Kiyohara C, Inoue H, Nakanishi Y. Environmental tobacco smoke and respiratory disease. In *Passive Smoking and Health Research*. NA Joergensen, Ed, Nova Science Publishers Inc, New York, in press.
7) Kiyohara C, Otsu A, Shirakawa T et al. Genetic polymorphisms and lung cancer susceptibility: a review. Lung Cancer 2002; 37: 241-56.
8) Kiyohara C, Hirohata T, Inutsuka S. The relationship between aryl hydrocarbon hydroxylase and polymorphisms of the CYP1A1 gene. Jpn J Cancer Res 1996; 87: 18-24.
9) Kiyohara C, Wakai K, Mikami H, Sido K, Ando M, Ohno Y. Risk modification by CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms in the association of environmental tobacco smoke and lung cancer: a case-control study in Japanese nonsmoking women. Int J Cancer 2003; 107: 139-44.
10) Vineis P, Kiyohara C, Taioli E et al. CYP1A1 T3801 C polymorphism and lung cancer: a pooled analysis of 2451 cases and 3358 controls. Int J Cancer 2003; 104: 650-7.
11) Houlston RS. Glutathione S-transferase M1 status and lung cancer risk: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999; 8: 675-82.
12) Nyberg F, Hou SM, Hemminki K et al. Glutathione S-transferase mu1 and N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms and exposure to tobacco smoke in nonsmoking and smoking lung cancer patients and population controls. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998; 7: 875-83.
13) Malats N, Camus-Radon AM, Nyberg F et al. Lung cancer risk in nonsmokers and GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphism. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000; 9: 827-33.
14) Malats N, Camus-Randon AM, Nyberg F et al. Does GSTM1 and T1 gene polymorphism modify environmental tobacco smoke effect on lung cancer? Proc Am Assoc Cancer Res 1998; 39: 182
15) Bennett WP, Alavanja MC, Blomeke B et al. Environmental tobacco smoke, genetic susceptibility, and risk of lung cancer in never-smoking women. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 2009-14.
16) Kiyohara C, Yoshimasu K, Takayama K, Nakanishi Y. *NQO1*, *MPO*, and the risk of lung cancer: a HuGE review. Genet Med 2005; 7: 463-78.
17) Kiyohara C, Yoshimasu K, Shirakawa T, Hopkin JM. Genetic polymorphism of enzymes involved in xenobiotic metabolism and the risk of lung cancer: a review. In *Focus on Lung Cancer Research*, RL Carafaro, Ed, Nova Science Publishers Inc, New York, pp1-49, 2004.