




審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1186 号	氏名	竹 重 暢 之
審査担当者	主 査	山 本 健 (印)	
	副主査	角 間 辰 之 (印)	
	副主査	赤 木 由 人 (印)	
主論文題目：			
Associations between Vitamin D Receptor (<i>VDR</i>) Gene Polymorphisms and Colorectal Cancer Risk and Effect Modifications of Dietary Calcium and Vitamin D in a Japanese Population			
(日本人集団におけるビタミンD受容体(<i>VDR</i>)遺伝子多型と大腸がんリスクの関連ならびに食事性カルシウムとビタミンDによる効果修飾)			

審査結果の要旨 (意見)

本研究は、高質な臨床情報が賦与された大腸がん患者群 685 名と対照群 778 名を対象として、ビタミンD受容体遺伝子領域に位置する4つの遺伝子多型と大腸がん発症リスクとの相関、ならびにカルシウムとビタミンD摂取量がそれらの相関に及ぼす影響を統計遺伝学的に検討している。解析対象とした4つの遺伝子多型と大腸がんとの関連は、欧米人や東アジア人で既に検討されているところではあるが、本研究において、あらたに *Apal* 遺伝子多型のマイナーアレルがその遺伝子型の優性モデルで、特に直腸がんに対して有意な発症抑制効果を有すること、そしてその発症抑制効果が高カルシウム摂取群において顕著であることなどが明らかとなった。本研究の成果は、増加の傾向にある大腸がんの発生機序理解を進めるとともに、予防医学の観点からも重要な示唆を与えるものである。このような研究成果の学問的意義に加え、申請者は、発表において、主査ならびに副査からの基礎から臨床に至る多くの質問に的確に回答し、以って、医学博士に相応しいと認定した。

論文要旨

ビタミンD受容体遺伝子と大腸・直腸癌発生リスクの相関関係には、カルシウムとビタミンDがその発生抑制効果をもつ可能性がある」と注目されている。ビタミンD受容体遺伝子は、4つの遺伝子多型 *FokI*, *BsmI*, *Apal*, *TaqI* がよく研究されている。しかし、その研究結果にはばらつきがある。我々は、日本における685例の大腸・直腸癌群と778例の対照群を用いて、*FokI*, *BsmI*, *Apal*, *TaqI* の遺伝子多型と大腸・直腸癌の相関関係について、さらにカルシウムとビタミンDの摂取がその相関関係に与える影響について研究した。*Apal* 遺伝子多型は、特に直腸癌の発生抑制と相関しており、大腸・直腸癌における *Apal bb* 遺伝子型に対する *Apal BB* と *Bb* を合わせた遺伝子型の調整オッズ比は、0.83であった(95%CI, 0.67-1.02)。一方直腸癌では0.75であった(95%CI 0.56-0.99)。また *Apal BB* と *Bb* を合わせた遺伝子型での大腸・直腸癌発生リスク低下は、高カルシウム摂取する人達においてさらに明らかであった(交互作用 $P=0.055$)。また *FokI* 遺伝子多型も大腸・直腸癌の発生リスク低下と相関し、特に高ビタミンD摂取する人達において顕著であった。*BsmI* と *TaqI* の遺伝子多型は、癌発生リスクと相関関係はなく、カルシウムおよびビタミンD摂取によっても変化しなかった。これらの結果より *Apal* と *FokI* は、日本人における大腸・直腸癌の発生リスクと相関関係があることが示唆され、大腸・直腸癌の抑制にカルシウムとビタミンDが関わっていることを支持するものであった。