

膀胱癌における遺伝的素因と環境因子

武内 巧

独立行政法人労働者健康安全機構関東労災病院

(2019年3月25日受付)

要旨：膀胱癌はこれまで職業歴を含む環境因子が重要とされてきた。職業因子としては歴史的には産業に使用される発がん性の芳香族アミンによる職業性膀胱癌が有名である。その他の環境因子としては喫煙やアルコール摂取と膀胱癌の関連が知られている。

ある生物種集団のゲノム塩基配列中に一塩基が変異した多様性が見られ、その変異が集団内で1%以上の頻度で観察される場合に一塩基多型 (SNP) という。膀胱癌患者の一塩基多型をゲノムワイドに解析した研究 (GWAS) において検出された膀胱癌に易罹患性のある SNP のほとんどは欧米白人でのデータであり、日本人への直接的な適用は慎重である必要がある。また一つの SNP の膀胱癌易罹患性への寄与は比較的小さい。今後の GWAS は遺伝子間の相互作用や環境因子との相互作用を検討する必要性が益々高まるものと思われる。他の GWAS 解析の方向性に neural network に代表される人工知能の利用がある。この手法は従来の手法よりも優れた結果を示しうる。

近年、本邦においてはハイテク産業の割合が増大するなど産業構造の変化も見られ、これまで膀胱癌の発生と関連しているとは考えられていなかった職業、生活習慣、作業環境が膀胱癌の危険因子となっている可能性がある。今後、膀胱癌を遺伝的素因と環境・職業因子の双方から検討することが重要であろう。

(日職災医誌, 67: 303—306, 2019)

—キーワード—

膀胱癌, 職業・環境因子, 遺伝的素因

膀胱癌とは

膀胱癌は膀胱尿路上皮から発生する悪性腫瘍である。本邦において膀胱癌は部位別の罹患率は男性で12位、女性で19位、死亡率は男性、女性でそれぞれ12位、16位で、女性よりも男性に多い。筋層浸潤性膀胱癌では尿路変更を行う膀胱摘出術や化学放射線療法といった侵襲性の高い治療が必要となる。更にリンパ節や他臓器に転移が生じれば治療が極めて困難となる(図1)。また、非筋層浸潤膀胱癌であっても膀胱内に再発しやすく(図2)、頻回の経尿道的手術や牛結核菌 (Bacillus Calmette-Guerin; BCG) 膀胱注入療法が必要となりうる。従って膀胱癌の診療には多大な時間と医療費が要求される。

職業・環境因子と膀胱癌

多くの疾患において遺伝的因子と環境因子が関与しているが、膀胱癌はこれまで職業歴を含む環境因子が重要とされてきた。職業因子として歴史的には産業に使用さ

れる発がん性の芳香族アミンによる職業性膀胱癌が欧米、本邦において初めて報告された¹⁾²⁾。本邦における職業性膀胱癌の歴史と現状、及び膀胱癌の化学発癌研究歴と現状については松島らによって詳細に報告されている³⁾。最近の代表的な職業性膀胱癌の報告は、北欧諸国において約1,500万人を最長45年間に渡って経過観察したものがあ。これによれば職業別膀胱癌罹患率比が1.20以上の職業としては、罹患率比が高い順にウェ이터、煙突掃除人、ヘアドレッサー、アシスタントナース、船員、飲料水工場従事者が挙げられている⁴⁾。近年は作業環境の改善に伴って職業性膀胱癌発生はなくなるのではという意見も強くあるが、2016年に福井市の染料工場において化学物質であるオルトトルイジンによると思われる膀胱癌の集団発生が見られた⁵⁾。Zaitsoらは職業を大まかに分類し、日本人男性においてブルーカラー企業の労働者に比べホワイトカラー企業の上位の職種において膀胱癌の発生が少ないことを報告した⁶⁾。

その他の環境因子としては喫煙と膀胱癌の関連が知ら

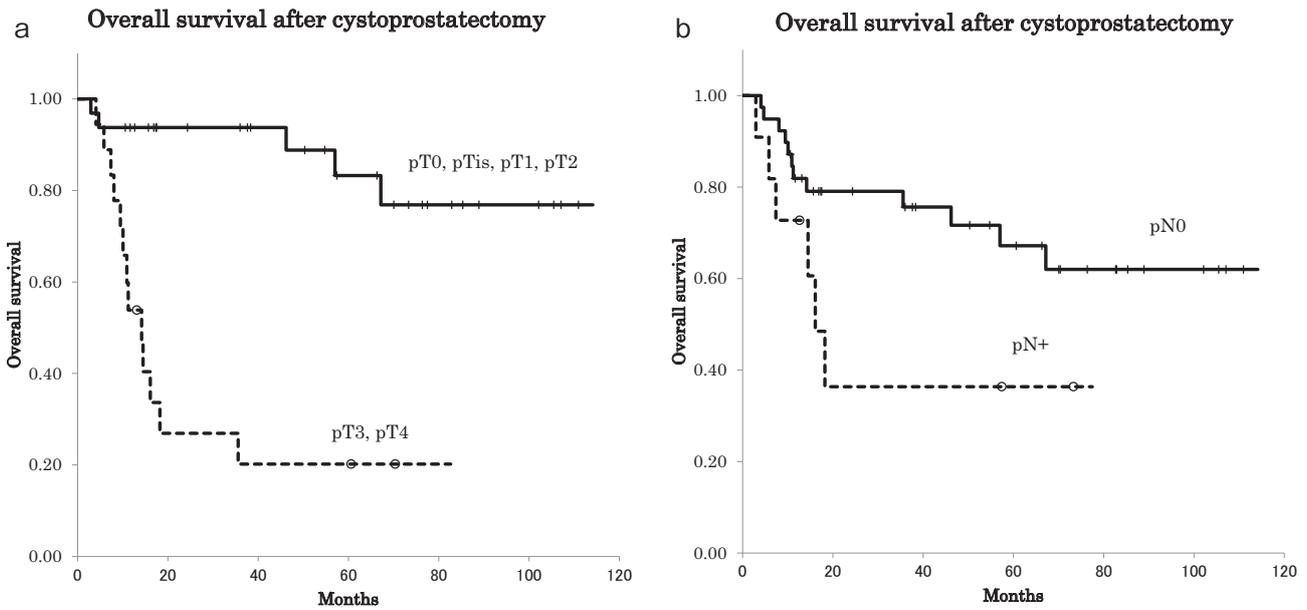


図1 膀胱全摘術後の全生存率（関東労災病院 2019年作成）
 a：膀胱癌深達度で分類
 b：骨盤内リンパ節転移の有無で分類

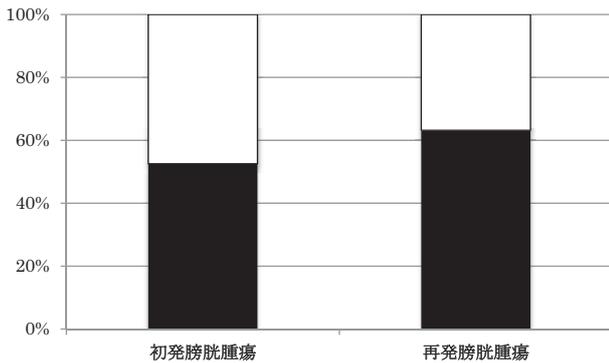


図2 膀胱腫瘍に対する経尿道的膀胱腫瘍切除術後の再発率
 ■再発あり，□再発なし
 （関東労災病院 2018年作成）

れている⁷⁾。またアルコールの代謝産物であるアセトアルデヒドは発がん性物質の一つであるが、近年、Zaitsumuraらは日本人において一日当たり15g以上のアルコール摂取と膀胱癌発生の関連を示した⁸⁾。

遺伝的素因と膀胱癌

ある生物種集団のゲノム塩基配列中に一塩基が変異した多様性が見られ、その変異が集団内で1%以上の頻度で観察される場合に一塩基多型 (SNP: Single Nucleotide Polymorphism) という。ヒトゲノム30億塩基対のうち、一塩基多型はおよそ1,000塩基対に1個の割合で存在し、個人差、人種差、疾患に対する感受性、薬物への応答性などの違いをもたらさうる。

膀胱癌患者のSNPをゲノムワイドに解析した研究 (GWAS: Genome Wide Association Study) において検

出された膀胱癌に易罹患性のあるSNPはGWAS-Catalogによれば現在まで43個の報告がある(表1)⁹⁾。しかしこれらのほとんどは欧米白人でのデータであり、日本人への直接的な適用は慎重さが必要である。また一つのSNPの膀胱癌易罹患性への寄与は表1からもわかるように比較的小さく、オッズ比でせいぜい1.4程度ではない。この失われた遺伝率 (missing heritability) は例えば1. SNP-SNP相互作用、2. SNP-環境因子相互作用、3. マイナーアレル頻度<0.5%のレアバリエーションの解析によって見いだせる可能性がある¹⁰⁾。SNP-SNP相互作用がGWASで発見された例としては、乾癬におけるERAP1とHLA-Cの関連¹¹⁾や強直性脊椎炎におけるERAP1とHLA-B27の関連¹²⁾が挙げられる。また、SNP-環境因子相互作用の1例としては血清脂質濃度に対するSNPと運動強度の影響を解析したものが¹³⁾ある。今後のGWASは遺伝子間の相互作用や環境因子との相互作用を検討する必要性が益々高まるものと思われる。

他のGWAS解析の方向性にneural networkに代表される人工知能の利用がある。単一のSNPでは疾患への寄与は前述のように小さなものであるが、数十あるいはそれ以上のSNP(および環境因子)の相互作用を人工知能の膨大な計算力を用いて解析しようというものである。この手法は従来の手法よりも優れた結果を示さうる¹⁴⁾¹⁵⁾。

最後に

近年、本邦においてはハイテク産業の割合が増大するなど産業構造の変化も見られ、これまで膀胱癌の発生と関連するとは考えられていなかった職業、生活習慣、作業環境が膀胱癌の危険因子となっている可能性がある。

表1 膀胱癌感受性が指摘された一塩基多型 (GWAS Catalog より改変)

Variant and risk allele	P-value	OR	CI	Mapped gene	Location
rs11543198-G	4×10^{-9}	1.41	1.26-1.59	CLK3	15 : 74619987
rs2042329-T	5×10^{-11}	1.40	1.27-1.55	CWC27	5 : 64771925
rs798766-T	1×10^{-11}	1.24	1.17-1.32	TACC3	4 : 1732512
rs9642880-T	7×10^{-12}	1.21	1.15-1.28	CASC11	8 : 127705823
rs710521-A	6×10^{-8}	1.19	1.12-1.27	P3H2, TP63	3 : 189928144
rs62185668-A	2×10^{-11}	1.19	1.13-1.26	AL050403.2	20 : 10981287
rs1711973-?	3×10^{-6}	-	-	RN7SL352P, FOXF2	6 : 1402302
rs2969540-?	2×10^{-6}	-	-	AC092628.1, RN7SKP280	7 : 155109147
rs3752645-?	6×10^{-6}	-	-	PRKAR2B	7 : 107142238
rs12216499-?	1×10^{-6}	-	-	RNU6-293P, RSPH3	6 : 158947492
rs1258767-?	7×10^{-7}	-	-	FMN1	15 : 32834253
rs10094872-T	2×10^{-7}	1.26	-	CASC11	8 : 127707639
rs7238033-?	9×10^{-9}	1.20	1.13-1.28	AC023421.2, SLC14A1	18 : 45737001
rs9642880-T	9×10^{-12}	1.22	1.15-1.29	CASC11	8 : 127705823
rs710521-A	1×10^{-7}	1.19	1.12-1.27	P3H2, TP63	3 : 189928144
rs2294008-T	2×10^{-10}	1.15	1.10-1.20	PSCA, JRK	8 : 142680513
rs5003154-?	1×10^{-6}	1.11	1.06-1.16	PAG1	8 : 81074718
rs4907479-?	3×10^{-6}	1.13	1.07-1.18	MCF2L	13 : 113004794
rs11892031-A	1×10^{-7}	1.17	1.11-1.25	UGT1A8, UGT1A10	2 : 233656637
rs710521-A	2×10^{-11}	1.14	1.10-1.19	P3H2, TP63	3 : 189928144
rs798766-T	7×10^{-25}	1.22	1.18-1.27	TACC3	4 : 1732512
rs401681-C	4×10^{-11}	1.12	1.08-1.16	CLPTMIL	5 : 1321972
rs1495741-A	2×10^{-10}	1.14	1.09-1.18	NAT2, PSD3	8 : 18415371
rs2294008-T	3×10^{-15}	1.13	1.10-1.16	ZNF970P, AK6P2	12 : 38045401
rs9642880-T	4×10^{-38}	1.24	1.20-1.28	CASC11	8 : 127705823
rs10775480-T	6×10^{-8}	1.13	1.08-1.19	SLC14A1, AC023421.2	18 : 45737317
rs8102137-C	1×10^{-11}	1.13	1.09-1.17	CCNE1, C19orf12	19 : 29805946
rs1014971-T	1×10^{-11}	1.13	1.09-1.17	AL022318.1, APOBEC3A	22 : 38936618
rs7747724-?	1×10^{-6}	1.11	1.06-1.16	CDKAL1	6 : 20751084
rs10936599-C	5×10^{-9}	1.18	1.11-1.23	MYNN	3 : 169774313
rs907611-A	4×10^{-8}	1.15	1.09-1.21	LSP1, TNNI2	11 : 1852842
rs6104690-A	7×10^{-7}	1.12	1.08-1.18	AL158042.1, C20orf187	20 : 11007451
rs4510656-C	7×10^{-7}	1.12	1.08-1.18	AL513188.1, CDKAL1	6 : 20766466
rs1014971-?	8×10^{-12}	1.18	1.10-1.18	AL022318.1, APOBEC3A	22 : 38936618
rs8102137-C	2×10^{-11}	1.13	1.09-1.17	CCNE1, C19orf12	19 : 29805946
rs11892031-?	1×10^{-7}	1.19	1.12-1.27	UGT1A8, UGT1A10	2 : 233656637
rs1495741-?	4×10^{-11}	1.15	1.10-1.20	NAT2, PSD3	8 : 18415371
rs9642880-T	2×10^{-18}	1.21	1.16-1.27	CASC11	8 : 127705823
rs2294008-T	4×10^{-11}	1.13	1.09-1.17	PSCA, JRK	8 : 142680513
rs401681-C	5×10^{-7}	1.11	1.07-1.16	CLPTMIL	5 : 1321972
rs798766-T	4×10^{-13}	1.20	1.14-1.26	TACC3	4 : 1732512
rs710521-A	2×10^{-10}	1.18	1.12-1.24	P3H2, TP63	3 : 189928144
rs17674580-T	8×10^{-11}	1.17	1.11-1.22	SLC14A1, AC023421.2	18 : 45729946

OR : Odds ratio, CI : Confidence interval

更には遺伝的素因、職業・環境の相互作用と膀胱癌発生の関連も再検討する必要もある。もし膀胱癌に感受性のある遺伝的素因を持つ勤労者が膀胱癌を発生しやすい職業・環境に置かれる場合には、尿細胞診や膀胱超音波検査等を特殊健診に導入する必要性も考えられる。あるいは環境因子としての労働作業環境を検討、改善するといったことに繋がる可能性もある。今後は膀胱癌を遺伝的素因と環境・職業因子の双方から検討することが重要であろう。

利益相反：利益相反基準に該当無し

文献

- 1) Rehn L: Blasengeschwülste bei Anilinarbeitern. Arch Klin Chir 50: 588—600, 1895.
- 2) 西村幾夫：「アニリン色素」ニヨル膀胱腫瘍ノ発生ニ就テ (本邦ニ於ケル最初ノ症例報告). 日泌尿会誌 29 : 733—749, 1940.
- 3) 松島正浩, 桑原 孝：我が国における職業性膀胱癌の歴史と現状. 日泌尿会誌 104 : 569—578, 2013.
- 4) Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, et al: Occupation and cancer — follow-up of 15 million people in five Nordic countries. Acta Oncol 48: 646—790, 2009.
- 5) 福井県の事業場における膀胱がん発症に係る調査結果について. <https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000126109>.

- html (参照 2019-3-21).
- 6) Zaitu M, Kaneko R, Takeuchi T, et al: Occupational class and male cancer incidence: nationwide, multicenter, hospital-based case-control study in Japan. *Cancer Med* 8: 795—813.
 - 7) Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al: Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 306: 737—745, 2011.
 - 8) Zaitu M, Nakamura F, Toyokawa S, et al: Risk of alcohol consumption in bladder cancer: Case-control study from a nationwide inpatient database in Japan. *Tohoku J Exp Med* 239: 9—15, 2016.
 - 9) GWAS Catalog: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/> (accessed 2019-3-21).
 - 10) Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al: Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 461: 747—753, 2009.
 - 11) Strange A, Capon F, Spencer CC, et al: Genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet* 42: 985—990, 2010. doi: 10.1038/ng.694.
 - 12) Evans DM, Spencer CC, Pointon JJ, et al: Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet* 43: 761—767. doi: 10.1038/ng.873.
 - 13) Kilpeläinen TO, Bentley AR, Noordam R, et al: Multi-ancestry study of blood lipid levels identifies four loci interacting with physical activity. *Nat Commun* 10: 376, 2019. doi: 10.1038/s41467-018-08008-w.
 - 14) Uppu S, Krishna A, Gopalan RP: A Deep Learning Approach to Detect SNP Interactions. *Journal of Software* 11: 960—975, 2016. doi: 10.17706/jsw.
 - 15) Long N, Gianola D, Guilherme JMR, et al: Comparison of classification methods for detecting associations between SNPs and chick mortality. *Genetics Selection Evolution* 41: 18, 2009. doi: 10.1186/1297-9686-41-18.

別刷請求先 〒211-8510 神奈川県川崎市中原区木月住吉町
1-1
関東労災病院泌尿器科
武内 巧

Reprint request:

Takumi Takeuchi
Department of Urology, Kanto Rosai Hospital, 1-1,
Kizukisumiyoshi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki, 211-8510, Ja-
pan

Genetic Predisposition and Environmental Factors in Bladder Cancer

Takumi Takeuchi

Department of Urology, Kanto Rosai Hospital

Environmental factors including work history have been considered important for bladder cancer. Occupational bladder cancer with carcinogenic aromatic amines, which are used industrially in the industry, is remarkable. Other well-known environmental factors for bladder cancer are smoking and alcohol consumption.

When a single nucleotide variation is observed in the genome of a certain biological species at a frequency of 1% or more in the population, it is referred to as single nucleotide polymorphism (SNP). Most of the SNPs susceptible to bladder cancer detected by genome-wide analyses of single nucleotide polymorphisms of bladder cancer patients (GWAS) are from Western Europeans and their direct application to Japanese needs to be careful. The contribution of one SNP to bladder cancer susceptibility is relatively small. In the future, GWAS will be increasingly required to examine interactions between genes and interactions with environmental factors. Another direction of GWAS analysis is the use of artificial intelligence represented by a neural network. This approach may show better results than the conventional approach.

In recent years, there has been a change in the industrial structure such as an increase in the proportion of high-tech industries in Japan, and the occupation, lifestyle, and working environment that were not considered to be related to bladder cancer can be risk factors for bladder cancer. It will be important to study bladder cancer in the view of both genetic predisposition as well as environmental and occupational factors.

(JJOMT, 67: 303—306, 2019)

—Key words—

bladder cancer, occupation, environment, genetics