

飲酒により食道がんが多発する機序の解明

—食道発がんに必要な3因子の同定—

概要

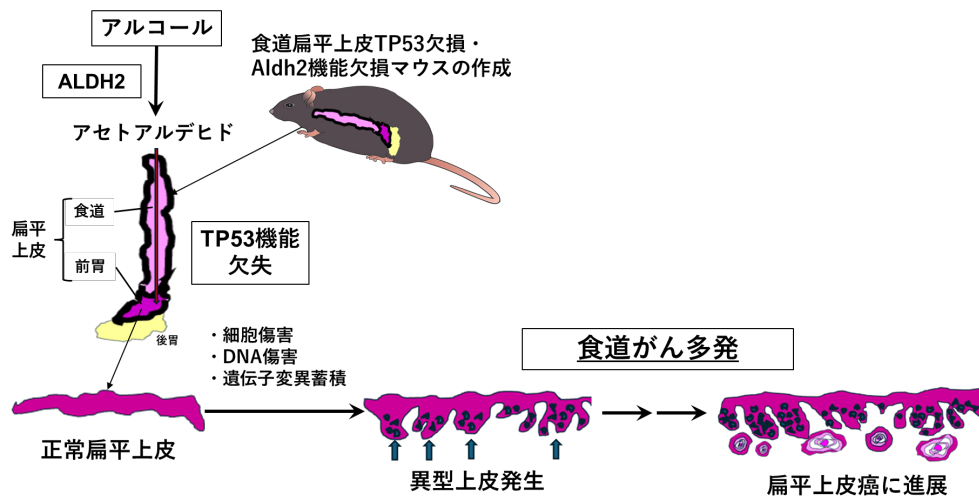
近藤雄紀 京都大学大学院医学研究科 腫瘍内科学講座 特別研究学生、大橋真也 京都大学医学部附属病院 先制医療・生活習慣病研究センター 特定准教授、武藤 学 京都大学大学院医学研究科 腫瘍内科学講座 教授らの研究グループは、食道がんの発生機序を解明する重要な研究成果を発表しました。

WHO（世界保健機関）は、健康によいアルコール摂取量はないとし、わが国でも、食道がんの発生を抑えるアルコールは「ゼロ」とされています。また、WHOの下部組織IARC（世界がん研究機関）は、アルコール飲料に含まれるエタノール代謝産物アセトアルデヒドを明らかな発がん物質としています。食道がんは世界でアジア地域に特に多く発生しますが、この理由は日本人を含むアジア人に、アセトアルデヒドの代謝能の低い不活性型2型アルデヒド脱水素酵素（ALDH2、※1）を有する人が多いからと考えられています。さらに、食道がんは多発すること（フィールドがん化現象）が知られていますが、この現象がなぜ発生するかはこれまで不明でした。本研究では、この病態を再現するために、ALDH2機能低下と食道特異的ながん抑制遺伝子TP53（※2）機能欠失を有する動物モデルを作製し、長期のアルコール投与を行うことで食道がんが多発することを世界で初めて科学的に実証することに成功しました。本研究により、①アルコール飲酒、②ALDH2機能低下、③がん抑制遺伝子TP53の機能欠失が食道発がんに必要な3因子であり、食道におけるフィールドがん化現象の原因となることが明らかになりました。

本研究は、今後の食道発がん予防法を開発するために重要な知見となることが期待されます。

本成果は、2025年2月6日に、国際学術誌「*Journal of Gastroenterology*」にオンライン掲載されました。

飲酒により食道がんが多発する機序



1. 背景

食道がんは予後不良な難治性がんで、扁平上皮がんと腺がんが2大組織型です。世界では、扁平上皮がんが最も多く、日本では扁平上皮がんが約90%を占めています。WHO（世界保健機関）は、食道扁平上皮がんのリスク因子として、アルコール摂取と喫煙を明らかな発がん物質としています。また、WHOの下部組織であるIARC（世界がん研究機関）は、アルコール飲酒に含まれるエタノールの代謝産物であるアセトアルデヒドを明らかな発がん物質としています。アルコール飲料中のエタノールは体内で有害なアセトアルデヒドとなった後、ALDH2という酵素により無害な酢酸に代謝されますが、このALDH2には遺伝子多型とよばれる変異型のALDH2が存在し、日本人を含むアジア人の20~40%にこの遺伝子変異があるとされています。ALDH2機能の低い体質の人が飲酒すると体内のアセトアルデヒド濃度が上昇し、長期にわたり飲酒を続けることにより、食道がん発生のリスクが高まり、咽頭（のど）や食道にがんが発生することが疫学的に示されてきました。また、咽頭や食道に扁平上皮がんが多発することは50年以上前からフィールドがん化現象として知られて、治療で根治しても別な部位に再発をきたすため予後を悪化させる原因でもあります。

従来、食道扁平上皮癌ではがん抑制遺伝子である *TP53* 遺伝子変異の頻度が非常に高いことが明らかにされています。これまでに我々のグループでは、共同研究により、食道扁平上皮の遺伝子解析で、大量に飲酒する人では、一見正常に見える食道上皮でも、*TP53* 遺伝子変異が多く出現しており、この変異は加齢に伴い増加していくこと（Yokoyama A, et al. *Nature*. 2019）、食道にヨード染色と呼ばれる特殊染色を行った際に多くのヨード不染帯が見られる食道粘膜には *TP53* 遺伝子変異の頻度が高いこと（Katada C, et al. *Gastroenterology*. 2016）を明らかにしています。この多発するヨード不染帯には前がん病変が含まれフィールドがん化現象の原因と考えられています。

このように食道扁平上皮発がんには、アルコール摂取、*ALDH2*機能低下、*TP53*遺伝子異常が深く関与していると推測されますが、この病態を反映するような動物モデルはなく、決定的な食道がんの発生メカニズムは未だ明らかになっていませんでした。

本研究では、食道扁平上皮発がんを再現する動物モデルを構築し、飲酒により食道がんが発生し、フィールドがん化現象を起こす機序を解明することを目的とし、研究を行いました。

2. 研究手法・成果

本研究グループは、動物モデルを作製することから始めました。これまで *Aldh2* 遺伝子や *TP53* 遺伝子を単独で欠損したマウスにアルコールを長期飲酒させても食道がんの発生は確認できなかったことから、動物を用いたアルコールによる食道発がんモデルの構築は困難でした。我々は食道上皮特異的に *TP53* を欠損させたコンディショナルノックアウトマウス（Natsuizaka M, et al. *Nat Commun*. 2017）と、*Aldh2* 欠損マウスを交配することで、*Aldh2* 機能低下を有したうえで、食道上皮特異的に *TP53* を欠損したマウス（KTPA マウス）を作製しました。このマウスの特徴として、*TP53* 遺伝子欠損は Cre/loxP システム（※3）により制御され、*Aldh2* 遺伝子型はヒトと同じ野生型、ヘテロ欠損型、ホモ欠損型の3タイプが存在することがあげられます。このモデルを用いて、飲酒群・非飲酒群を設定することで、食道発がんにはアルコール摂取、*ALDH2*、*TP53* 機能がどのように関与するか調べることができます。

3タイプの *Aldh2* 遺伝子型のマウスそれぞれに *TP53* 制御の有無と飲酒の有無を組み合わせることにより、合計12群が設定されました。この中で食道上皮に腫瘍性変化をきたしたのは、*Aldh2* ホモ欠損/*TP53* 欠損マウスにアルコール飲酒をさせた群のみでした。病理評価を行うと、マウス前胃（※4）の扁平上皮部分に異型上皮や腫瘍が多発しており、アルコール飲酒により食道の扁平上皮領域にがんが多発すること（フィールドが

ん化現象)を初めて動物モデルで証明したことになります。

発がんした病理組織の解析を行うと、上皮には Rete ridge (RR ※5) と呼ばれる特徴的な病理構造を認めており、RR 形成に *TP53* 変異や炎症細胞浸潤が関係することが分かりました。また、飲酒により発がんをきたしたマウス群の個体別の飲酒量を調べると、発がんしたマウスは、発がんしなかったマウスと比べて有意に飲酒量が多かったことも分かりました。これは、同じ *Aldh2* 機能の低下した遺伝子型であっても、飲酒量が発がんリスクに影響することを意味しており、高リスク群 (*ALDH2* 機能低下群) における節酒の重要性を意味する知見といえます。

研究グループは、さらに *Aldh2* ホモ欠損マウスに長期飲酒させた食道上皮の遺伝子異常を解析しました。その結果、*Aldh2* 機能低下した個体が長期飲酒すると、食道上皮に多くの遺伝子変異が蓄積し、実際に発がん深く関与する *TP53* の遺伝子変異も誘導されることが明らかになりました。

これらの結果より、アルコール飲酒により食道上皮に生じる遺伝子異常に加え、*ALDH2* 遺伝子多型による体質的な要因、ならびにアセトアルデヒドを主とした発がん性物質の曝露や加齢にともなう *TP53* 遺伝子機能異常を生じることが食道発がんおよびフィールドがん化現象の重要な要因であることが示唆されます。

本研究でアルコール摂取と *Aldh2* および *TP53* 機能喪失の 3 因子が、食道に領域性にかんが多発する重要な要因であることが証明されたことは、今後の食道発がん予防戦略の構築に重要な意義をもつと考えられます。

3. 波及効果、今後の予定

今回の研究で、アセトアルデヒドの代謝能の低い *ALDH2* 機能の低下したヒトへのアルコール節酒の重要性が科学的に証明されました。今回の結果をもとに、若い世代に対する *ALDH2* 遺伝子多型と飲酒のリスクに関する知識を啓発することは極めて重要と考えます。我々はこの *ALDH2* 遺伝子多型を簡便に測定して自分の体質を認識できるような機器開発を進めています。また、*ALDH2* の機能が低いことが有害なアセトアルデヒドの蓄積を高めると考えられることから、*ALDH2* 機能を改善するような薬剤の開発が今後有効な食道発がん予防戦略になるのではないかと考え、研究を進めています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会「科研費」(16K09281)、高松宮妃癌研究基金 (19-25105) の支援を受けて実施しました。

<用語解説>

※1 2型アルデヒド脱水素酵素 (ALDH2)

エタノールの代謝産物であるアセトアルデヒドを分解する主要な酵素です。*ALDH2* 遺伝子型のタイプにより分解能が異なっており、*ALDH2* *2変異遺伝子をもつ人 (日本人の約 4 割) は、アルコール摂取後のアセトアルデヒドの分解が遅れ、顔のほてりや吐き気といったフラッシング反応が見られます。



※2 *TP53* 遺伝子

転写因子 p53 の遺伝情報をコードしており、この転写因子は、細胞周期や DNA 修復、アポトーシスなどに

かわる遺伝子を活性化することにより発がんを抑制しています。食道がんにおいて最も高頻度に変異が認められる遺伝子です。

※3 Cre/loxP システム

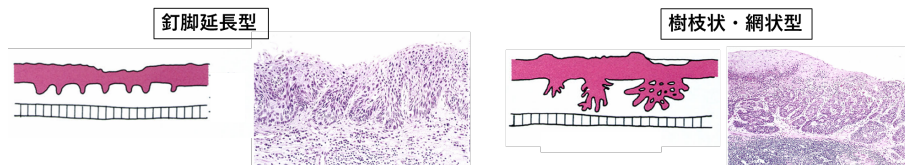
loxP 配列と呼ばれる DNA 配列に対し、DNA 組換え酵素の Cre が働くことにより生じる、部位特異的組換え反応を利用した実験系。Cre 発現に依存して遺伝子欠損や遺伝子発現を起こすことが可能です。

※4 前胃

マウスの胃は前胃と後胃に分かれていて、前胃は食道と同じ扁平上皮由来（後胃は腺上皮）であり、食道の延長の構造であるとされています。

※5 Rete ridge (RR)

口腔内や皮膚の腫瘍性病変において、病理学的な扁平上皮の異型変化の一つとして知られています。食道扁平上皮癌においても、粘膜上皮の基底層が下方に延長する釘脚延長型、基底細胞の downward growth を呈する樹枝状・網状型といった変化として知られています。



<研究者のコメント>

「アルコール摂取、ALDH2 機能低下、TP53 変異が食道扁平上皮がんの原因になることは、これまでの疫学的な研究で明らかにされてきましたが、動物実験モデルでそれを再現することはできませんでした。本研究で、この 3 因子が食道発がんのみならず、扁平上皮がんが多発するフィールドがん化現象の機序を解明したことは、難治性である食道がんの予防や早期発見につながるるとともに、治療後の再発予防としての禁酒指導にも役立つと期待できます。WHO は、危険な飲酒を避ける啓発活動を進めており、各国にその対策を求めています。本成果は、食道がん予防に関する禁酒、節酒の重要性を示すものであり、今後、教育や啓発活動など、国の健康医療政策にも反映してほしいと願っています。」（武藤 学）

<論文タイトルと著者>

タイトル：Aldh2 and the tumor suppressor Trp53 play important roles in alcohol-induced squamous field cancerization（アルコールによる多発扁平上皮発がんにおける ALDH2 と TP53 の重要性）

著者：Yuki Kondo, Shinya Ohashi, Chikatoshi Katada, Yukie Nakai, Yoshihiro Yamamoto, Masashi Tamaoki, Osamu Kikuchi, Atsushi Yamada, Kenshiro Hirohashi, Yosuke Mitani, Shigeki Kataoka, Tomoki Saito, Trang H. Nguyen Vu, Tomohiro Kondo, Yu Uneno, Tomohiko Sunami, Akira Yokoyama, Junichi Matsubara, Tomonari Matsuda, Seiji Naganuma, Kohei Oryu, Flashner, Samuel P, Masataka Shimonosono, Hiroshi Nakagawa, Manabu Muto

掲載誌：Journal of Gastroenterology DOI：10.1007/s00535-024-02210-y