



〔千葉医学会奨励賞〕

大規模検診コホートをを用いた，環境因子や エピゲノム異常と消化器病リスクとの関連の探索

白井源紀

(2025年2月3日受付, 2025年2月7日受理, 2025年6月10日公表)

要 旨

多様な環境因子の相互作用が，胃癌および胃食道接合部癌の発症に寄与していると考えられている。本受賞対象となった研究では，検診コホートから得られたマルチモーダルな情報が統合解析され，食道接合部癌の発生母地であるバレット食道および一次胃癌の発症リスクが検討された。その結果，皮下脂肪が少なく，一見すると肥満者に見えない集団において，内臓脂肪の蓄積がバレット食道の発症リスクを高めることが明らかになった。また，一次胃癌を発症する数年前から，胃粘膜組織では複数の遺伝子プロモーター領域に異常なDNAメチル化が蓄積しており，このDNAメチル化の蓄積が一次胃癌の発症リスクの高さや発症までの期間の短さに関連していることが示された。さらに，ピロリ菌感染によって特定の遺伝子プロモーター領域のメチル化修飾が誘導され，喫煙や飲酒といった生活習慣が加わることで，より多くの遺伝子プロモーター領域に異常なDNAメチル化が蓄積することも確認された。プロモーター領域のメチル化情報を既存のリスク因子と組み合わせることで，将来の一次胃癌の発症リスクをより正確に予測できる可能性が示唆された。

大規模検診コホートをを用いたマルチモーダル情報の統合解析は，多様な環境因子の相互作用が消化器病の発症リスクをどのように高めるかについての理解を深めるだけでなく，発症リスクの高い集団を特定し，最適な予防およびフォローアップ戦略を提供し得る。限られた医療資源を有効活用するためにも，検診コホート解析によるエビデンスの構築が期待される。

Key words: バレット食道，胃癌，DNAメチル化，エピゲノム，生活習慣

I. 緒 言

胃癌はがん関連死亡の世界第5位の原因であり，特に我が国を含む東アジアは胃癌の高発症地

域として知られている[1]。一方で，胃食道接合部癌は欧米で罹患率の高い疾患だが，食生活の欧米化などの影響もあり，胃食道接合部癌の罹患率が我が国でも近年上昇してきている[2]。胃癌お

千葉大学大学院医学研究院分子腫瘍学

Genki Usui. Exploration of the association between environmental factors, epigenomic aberrations, and gastrointestinal disease risk using a large check-up cohort.

Department of Molecular Oncology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

Phone: 043-226-2039. Fax: 043-222-7171. E-mail: usuigenki@chiba-u.jp

Received February 3, 2025, Accepted February 7, 2025, Published June 10, 2025.

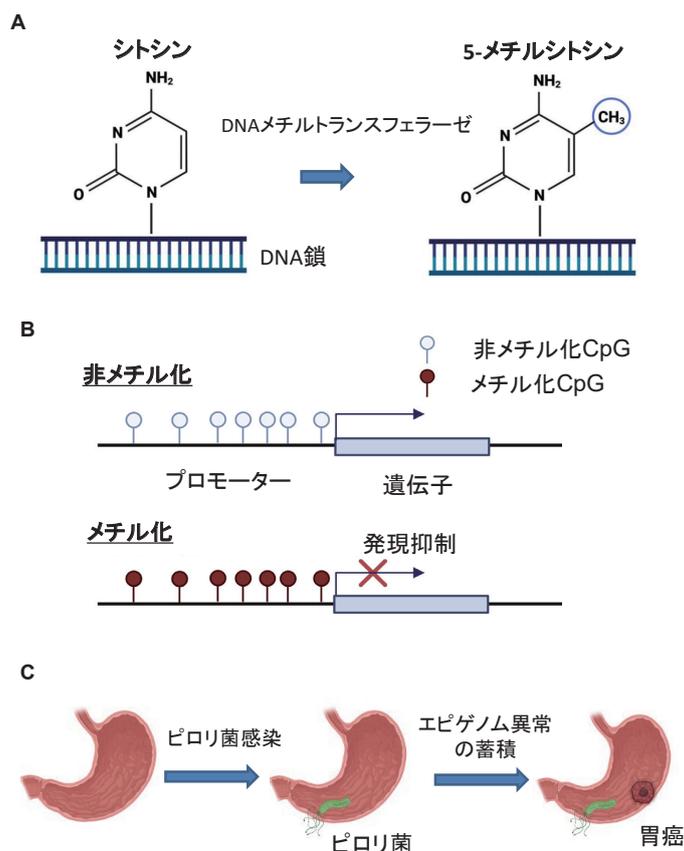


図1 DNAメチル化による発癌のメカニズム

(A) DNAメチル化の概要: DNAメチルトランスフェラーゼによる化学修飾により、DNA鎖上のシトシンが5-メチルシトシンに変換される。(B) 遺伝子発現におけるDNAメチル化の影響: プロモーター領域のCpGサイトがメチル化されると、下流の遺伝子の遺伝子発現が抑制される。このメカニズムは、細胞機能の調節や、がん抑制遺伝子の発現抑制を介した発癌に関与する。(C) ピロリ菌感染に伴うエピゲノム異常を介した胃癌発症: ピロリ菌感染により胃粘膜組織ではDNAメチル化などのエピゲノム異常が誘導される。この異常の蓄積が胃癌発症に寄与していると考えられている。

よび胃食道接合部癌は、加齢、生活習慣、細菌・ウイルス感染など、さまざまな環境因子が複雑に絡み合って発症に寄与していると考えられている[3]。さらに、胃癌のリスク因子として知られるピロリ菌感染は、DNAメチル化など、個体内の遺伝子制御に関与するエピゲノムの変化を介して発癌に寄与していると考えられている[4,5](図1)。

多様な生活習慣の相互作用が、どのように消化器病の発症リスクの上昇に寄与するのかを明らかにするためには、臨床情報、血液検査データ、内視鏡画像、放射線画像、病理組織画像、および包括的なエピゲノムデータなど、マルチモーダルな情報を統合して解析し、特定の消化器病の発症との関連を探索することが有効である。本稿では、健常人を対象とした大規模検診コホートから得ら

れる豊富な経時的データが、消化器病の研究や予防・早期発見にどのように活用できるかについて概説する。

II. 検診コホートを用いた、環境因子やエピゲノム異常と消化器病リスクとの関連の探索

1) 内臓肥満とバレット食道の関連について

バレット食道は胃食道接合部癌の発生母地であり、特に3cm以上のlong-segment Barrett esophagus (LSBE)を有する集団は胃食道接合部癌の発症リスクが高い[6-8]。LSBEのリスク因子としては、高齢、男性、白人、逆流性食道炎、食道裂孔ヘルニア、飲酒、喫煙、そして肥満が知られている[6-8]。肥満は腹圧の上昇による

逆流性食道炎を介してLSBEを引き起こすと考えられているが、内臓脂肪の蓄積が逆流性食道炎と独立した経路でLSBEのリスクを上昇させている可能性が示唆されている[9-11]。内臓脂肪の蓄積がバレット食道の発症リスクに与える影響を明らかにするには、Body Mass Index (BMI) や腹囲などの従来の指標では不十分であり、臍部周辺の低線量コンピュータ断層撮影 (Computed tomography: CT) 撮像等によって内臓脂肪組織 (Visceral adipose tissue: VAT) 面積が測定された健常人集団の解析が必要である。

そこで我々は、NTT東日本関東病院予防医学センターで検診 (上部内視鏡検査や、低線量CTによるVAT面積、皮下脂肪組織 (Subcutaneous adipose tissue: SAT) 面積測定を含む) を施行された37,686名のデータを収集し、内臓肥満とLSBEの関連を探索した[12]。検診受診者はVAT面積とSAT面積の比 (VAT/SAT比) およびVAT面積によってそれぞれ3群 (低, 中, 高) に分類さ

れた。逆流性食道炎を含む既知のリスク因子を組み入れたロジスティック回帰モデルを作成し、多変量解析によってVAT/SAT比およびVAT面積とLSBEの関連を検討した。

検診時にLSBEと診断されたのは142名であり、LSBEに関する調整後オッズ比 (Odds ratio: OR) は中VAT/SAT群, 高VAT/SAT群でそれぞれ1.70 (95%信頼区間 (Confidence interval: CI): 1.07-2.69, $p < 0.05$, 中 vs. 低VAT/SAT群), 2.02 (95% CI: 1.17-3.49, $p < 0.01$, 高 vs. 低VAT/SAT群) であった[12]。また、一見痩せ型に見える低SAT面積群において、中および高VAT面積群とLSBEとの間に正の関連が見られた (OR: 2.43, 95% CI: 1.34-4.40, $p < 0.01$, 中 vs 低VAT面積群), (OR: 2.55, 95% CI: 1.01-6.40, $p < 0.05$, 高 vs 低VAT面積群)[12]。

本研究の結果から、内臓肥満は逆流性食道炎とは独立してLSBEのリスクとなり得ることが示された (図2A)。さらに、一見すると肥満者に見

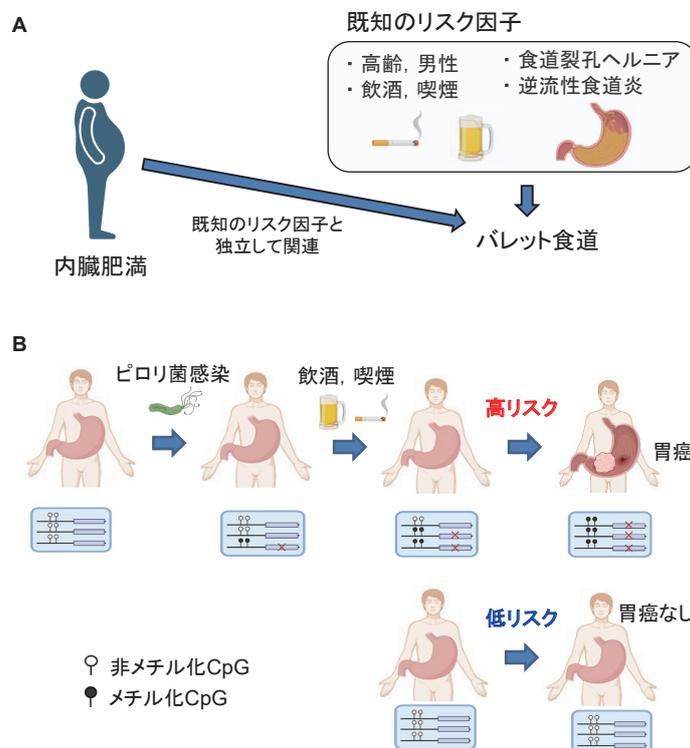


図2 環境因子やエピゲノム異常と消化器病リスクとの関連

(A) 内臓肥満とバレット食道の関係: 内臓肥満は、既知のリスク因子とは独立して、バレット食道のリスクを増加させる。(B) 環境因子による胃粘膜組織でのエピゲノム異常の蓄積と胃癌発症リスク: 胃粘膜組織では、ピロリ菌感染によってプロモーター領域のCpGサイトがメチル化される。ピロリ菌感染によって引き起こされたDNAメチル化蓄積は喫煙や飲酒によってさらに促進される。これらのDNAメチル化蓄積は、胃癌発症の数年前の検診時点ですでに確認され、DNAメチル化レベルは一次胃癌の発症リスクの高さや発症までの期間の短さに関連する。

えないような低SAT面積群において、内臓脂肪の蓄積が特にLSBEのリスクとなり得ることが示された。

2) 胃粘膜組織におけるDNAメチル化蓄積と胃癌の発症リスクについて

胃癌の発症には、喫煙や飲酒、ピロリ菌やEpstein-Barr (EB) ウイルスによる感染など、生活習慣や環境要因が密接に関連している[3]。ピロリ菌感染による慢性炎症は、がん抑制遺伝子を含む複数の遺伝子のプロモーター領域のCpGアイランドにおいて異常なDNAメチル化修飾を誘導し、発がんに関与すると考えられている[4,5]。またEBウイルスはゲノムの広範囲にわたって異常なDNAメチル化修飾を誘導し、これによって引き起こされるエピゲノム異常が発がんに関与していることも広く知られている[13,14]。

胃癌組織で確認されるプロモーター領域の異常なDNAメチル化は、胃癌周囲の胃粘膜組織にも蓄積しており、胃粘膜組織の異常なDNAメチル化が将来の胃癌発症リスクに影響を与える可能性がある[15-17]。胃癌発症者を対象とした過去のコホート研究においても、胃癌切除後かつピロリ菌除菌後の胃粘膜組織における異常なDNAメチル化が、二次胃癌の発症リスクと関連することが示唆されている[18,19]。しかし、健常者の胃粘膜に異常なDNAメチル化がどの程度蓄積しているのか、また胃粘膜におけるDNAメチル化蓄積が将来の一次胃癌の発症リスクと関連しているのかはこれまで検証されていない。さらに、環境因子、生活習慣、DNAメチル化の相互作用についても不明な点が多い。

そこで我々は、環境因子、生活習慣、およびDNAメチル化が一次胃癌の発症リスクに与える影響を調べるため、NTT東日本関東病院予防医学センターで検診を受診し、食道胃十二指腸内視鏡検査で胃粘膜組織が採取された健常人4,234名のデータを縦断的に解析した[20]。本研究では、(a)後に胃癌を発症した受診者の胃粘膜生検組織、(b)後に胃癌を発症しなかった受診者の胃粘膜生検組織、(c)胃癌を発症した受診者の胃癌組織および癌周囲の胃粘膜組織について、イン

フィニウムメチル化アレイを用いた包括的DNAメチル化解析を実施した。取得したDNAメチル化情報を臨床病理学情報と統合し、多次元大規模データベースを構築して分野横断的な統合解析を行った。

本コホートでは、約4.2年の観察期間中に77人が一次胃癌を発症していた[20]。胃癌発症率は、年齢、飲酒、喫煙、胃癌の家族歴、ピロリ菌感染の有無と相関していた[20]。胃粘膜におけるDNAメチル化の蓄積は一次胃癌発症の数年前から既に観察されており、DNAメチル化蓄積は一次胃癌の発症リスクの高さや発症までの期間の短さに関連していた[20](図2B)。

胃粘膜のDNAメチル化レベルは、ピロリ菌感染、生活習慣、内視鏡的な萎縮性胃炎、病理組織学的変化(萎縮、腸上皮化生)と関連しており、これらの因子で調整した多変量解析でも、DNAメチル化は独立した胃癌リスク因子であった(調整後OR: 2.14, 95% CI: 1.67-2.73, $P < 0.001$) [20]。内視鏡的な萎縮性胃炎、病理組織学的変化によって一次胃癌のリスクに応じた集団の層別化が可能であったが、DNAメチル化レベルを用いることで集団はさらに明確に層別化された[20]。さらにピロリ菌感染者や喫煙者、飲酒者、高齢者や男性などの高リスク集団を対象としたサブグループ解析でも、DNAメチル化レベルによって一次胃癌のリスクに応じた集団の層別化が可能であった[20]。

胃癌未発症者を対象とした解析により、DNAメチル化蓄積にはピロリ菌感染が必要であること、そしてピロリ菌感染によって引き起こされたDNAメチル化蓄積が喫煙や飲酒によってさらに促進されることが確認された[20](図2B)。さらに、ピロリ菌感染によってメチル化されるのは一部の遺伝子のプロモーター領域に限られ、ピロリ菌感染に喫煙や飲酒などの生活習慣が加わることで、より多くの遺伝子のプロモーター領域に異常なDNAメチル化が蓄積することも確認された[20]。また、これらのプロモーター領域のメチル化情報を、ピロリ菌感染状態、生活習慣、年齢、性別といった既存のリスク因子に加えることで、将来の一次胃癌の発症リスクをより正確に予測できることも示唆された[20]。

Ⅲ. 環境因子やエピゲノム異常を用いた消化器病のリスク評価および個別予防戦略

消化器病の早期発見には内視鏡検査が有効であるが、過剰なスクリーニング検査は患者に身体的・経済的な負担を増加させる可能性がある。また、医療経済的な観点からも、過剰なスクリーニング検査は是正されるべきである。内視鏡検査の頻度を最適化するためには、患者ごとに消化器病の発症リスクを定量化し、個別に最適な予防・スクリーニング戦略を構築することが重要である。

バレット食道のリスク管理には、逆流性食道炎や食道裂孔ヘルニアといった内視鏡所見に加えて、VAT面積やVAT/SAT比を把握することが重要である[12]。特にVAT面積は、様々な疾患のリスク因子となり得るが[21,22]、BMIや腹囲などの従来の指標では正確な評価が難しい。一見痩せ型に見える人でも、VAT面積が大きい可能性があり、これらの集団はバレット食道のリスクが特に高いと考えられる。胃食道接合部癌の発生源であるバレット食道のリスク管理には、従来の指標に加えてCT画像から算出されるVAT/SAT比をモニタリングし、内臓肥満を適切にコ

ントロールしていくことが重要であると考えられる(図3)。

胃癌のリスク管理には、胃粘膜に蓄積されるエピゲノムの変化を把握することが極めて重要である。特定の遺伝子プロモーター領域のメチル化レベルを測定し、ピロリ菌感染や喫煙、飲酒、年齢、性別などの既存のリスク因子と統合することで、早期の段階で将来の胃癌発症リスクを特定し、その後の疾患発症を防ぐために生活習慣改善や最適な内視鏡スクリーニング頻度を提案できる可能性がある[20](図3)。また、メチル化標的となる遺伝子は、生活習慣の種類によって異なるため、それぞれの生活習慣に応じたリスク予測に最適なマーカーのメチル化レベルを測定する戦略も考えられる。

Ⅳ. 今後の展望

本稿では、大規模検診コホートをを用いたマルチモーダル情報の統合解析が、消化器病のリスク評価および個別化予防戦略の構築にどのように活用できるかを議論した。限りある医療資源の有効活用が求められている昨今、発症リスクの高い集団

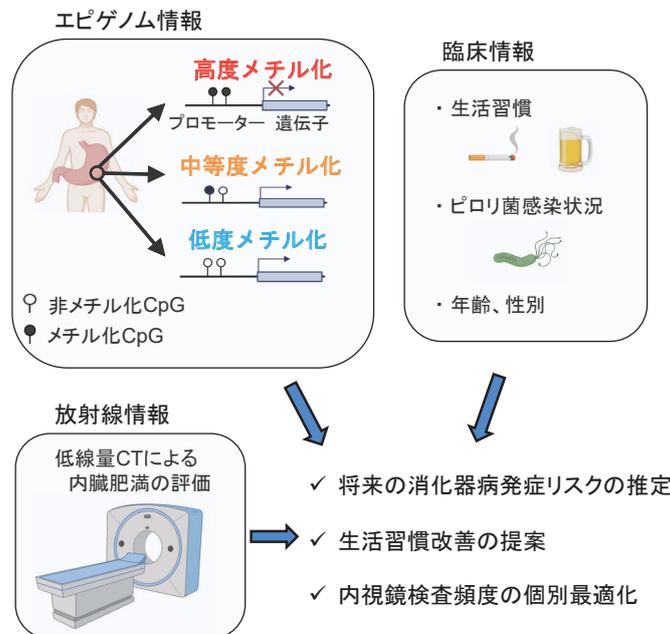


図3 マルチモーダル情報の統合解析による消化器病のリスク評価

エピゲノム情報、臨床情報、放射線情報などのマルチモーダル情報を統合して解析することで、消化器病のリスク推定が可能になる。患者に適した生活習慣改善の提案や個々の患者に合わせた内視鏡検査頻度の最適化を通じて、限りある医療資源の有効活用が期待できる(全図はBiorenderを用いて作成)。

を同定し、最適な予防およびフォローアップ戦略を提供することは極めて重要である。

本稿を通して述べたように、環境因子や生活習慣がエピゲノムに与える影響を理解することは、消化器病の予防やリスク管理の鍵となる。マルチモーダルな情報を統合することで、個別のリスクをより正確に評価するというアプローチは、消化器病に限らず他の疾患にも応用できる可能性があり、医療全般における個別化医療の進展に大きく貢献する可能性がある。マルチモーダルな情報の統合解析によって得られた知見が、実際の臨床現場で今後どのように応用されるかに注目したい。

財源支援

本研究は以下の助成金により支援を受け実施された。

- ・日本学術振興会 科学研究費補助金: 19H03726, 20K16166, 21J12407, 19cm0106510h0004, 22ama221411h0001, 22zf0127008s0301
- ・国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED): 2018-Y9
- ・千葉大学 IAAR リサーチサポートプログラム
- ・National Research Foundation, Singapore and Singapore Ministry of Health's National Medical Research Council under its Open Fund-Large Collaborative Grant ("OF-LCG"): MOH-OFLCG18May-0003
- ・National Medical Research Council grant: MOH-000967

利益相反

著者は、この論文の内容において財源のおよび非財源的な利益相反を有しない。

倫理的承認

本研究は以下の倫理審査委員会の承認を受けて実施された。

- ・NTT東日本関東病院倫理審査委員会（承認番号: 17-827, 18-102）
- ・千葉大学医学部附属病院倫理審査委員会（承認

番号: 1209)

- ・東京大学医学部附属病院倫理審査委員会（承認番号: G3521-(21)）
- ・Domain Specific Review Board of the National Healthcare Group [2000/00329]
- ・Centralized Institutional Review Board of Singapore Health Services [2018/3222]

データの可用性

本研究で作成されたInfiniumデータセットは、GEO (Gene Expression Omnibus) データベースに登録されており、アクセッション番号 GSE199898にて公開されている。

謝辞

本研究においてご指導賜りました千葉大学大学院医学研究院分子腫瘍学教授の金田篤志先生、東京大学大学院医学系研究科人体病理学・病理診断学分野教授の牛久哲男先生、NTT東日本関東病院病理診断科部長の森川鉄平先生に深く感謝申し上げます。また、金田篤志先生には本稿の厳格な校閲を賜り、重ねて深謝申し上げます。

文献

- 1) Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. (2024) Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 74, 229-63.
- 2) Matsuno K, Ishihara R, Ohmori M, Iwagami H, Shichijyo S, Maekawa A, Kanesaka T, Yamamoto S, Takeuchi Y, Higashino K, Uedo N, Matsunaga T, Morishima T, Miyashiro I. (2019) Time trends in the incidence of esophageal adenocarcinoma, gastric adenocarcinoma, and superficial esophagogastric junction adenocarcinoma. *J Gastroenterol* 54, 784-91.
- 3) Tan P, Yeoh KG. (2015) Genetics and molecular pathogenesis of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology* 149, 1153-62. e3.
- 4) Niwa T, Tsukamoto T, Toyoda T, Mori A, Tanaka H, Maekita T, Ichinose M, Tatematsu M, Ushijima T. (2010) Inflammatory processes triggered by *Helicobacter pylori* infection cause aberrant DNA methylation in gastric epithelial cells. *Cancer Res* 70, 1430-40.

- 5) Padmanabhan N, Ushijima T, Tan P. (2017) How to stomach an epigenetic insult: the gastric cancer epigenome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 14, 467-78.
 - 6) Jonge PJJ de, Blankenstein M van, Grady WM, Kuipers EJ. (2014) Barrett's oesophagus: epidemiology, cancer risk and implications for management. *Gut* 63, 191-202.
 - 7) Spechler SJ. (2013) Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review. *JAMA* 310, 627-36.
 - 8) Spechler SJ, Souza RF. (2014) Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 371, 836-45.
 - 9) El-Serag H. (2008) Role of obesity in GORD-related disorders. *Gut* 57, 281-4.
 - 10) Corley DA, Kubo A, Zhao W. (2007) Abdominal obesity, ethnicity and gastro-oesophageal reflux symptoms. *Gut* 56, 756-62.
 - 11) Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. (2005) Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 143, 199-211.
 - 12) Usui G, Shinozaki T, Jinno T, Fujibayashi K, Morikawa T, Gunji T, Matsuhashi N. (2020) Association between visceral abdominal obesity and long-segment Barrett's esophagus in a Japanese population. *J Gastroenterol* 55, 189-97.
 - 13) Matsusaka K, Kaneda A, Nagae G, Ushiku T, Kikuchi Y, Hino R, Uozaki H, Seto Y, Takada K, Aburatani H, Fukayama M. (2011) Classification of Epstein-Barr virus-positive gastric cancers by definition of DNA methylation epigenotypes. *Cancer Res* 71, 7187-97.
 - 14) Matsusaka K, Funata S, Fukuyo M, Seto Y, Aburatani H, Fukayama M, Kaneda A. (2017) Epstein-Barr virus infection induces genome-wide de novo DNA methylation in non-neoplastic gastric epithelial cells. *J Pathol* 242, 391-9.
 - 15) Maekita T, Nakazawa K, Mihara M, Nakajima T, Yanaoka K, Iguchi M, Arie K, Kaneda A, Tsukamoto T, Tatematsu M, Tamura G, Saito D, Sugimura T, Ichinose M, Ushijima T. (2006) High levels of aberrant DNA methylation in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosae and its possible association with gastric cancer risk. *Clin Cancer Res* 12, 989-95.
 - 16) Woo HD, Fernandez-Jimenez N, Ghantous A, Degli Esposti D, Cuenin C, Cahais V, Choi IJ, Kim YI, Kim J, Herceg Z. (2018) Genome-wide profiling of normal gastric mucosa identifies *Helicobacter pylori*- and cancer-associated DNA methylome changes. *Int J Cancer* 143, 597-609.
 - 17) Huang KK, Ramnarayanan K, Zhu F, Srivastava S, Xu C, Tan ALK, Lee M, Tay S, Das K, Xing M, Fatehullah A, Alkaff SMF, Lim TKH, Lee J, Ho KY, Rozen SG, Teh BT, Barker N, Chia CK, Khor C, Ooi CJ, Fock KM, So J, Lim WC, Ling KL, Ang TL, Wong A, Rao J, Rajnakova A, Lim LG, Yap WM, Teh M, Yeoh KG, Tan P. (2018) Genomic and epigenomic profiling of high-risk intestinal metaplasia reveals molecular determinants of progression to gastric cancer. *Cancer Cell* 33, 137-50. e5.
 - 18) Asada K, Nakajima T, Shimazu T, Yamamichi N, Maekita T, Yokoi C, Oda I, Ando T, Yoshida T, Nanjo S, Fujishiro M, Gotoda T, Ichinose M, Ushijima T. (2015) Demonstration of the usefulness of epigenetic cancer risk prediction by a multicentre prospective cohort study. *Gut* 64, 388-96.
 - 19) Maeda M, Nakajima T, Oda I, Shimazu T, Yamamichi N, Maekita T, Asada K, Yokoi C, Ando T, Yoshida T, Nanjo S, Fujishiro M, Gotoda T, Ichinose M, Ushijima T. (2017) High impact of methylation accumulation on metachronous gastric cancer: 5-year follow-up of a multicentre prospective cohort study. *Gut* 66, 1721-3.
 - 20) Usui G, Matsusaka K, Huang KK, Zhu F, Shinozaki T, Fukuyo M, Rahmutulla B, Yogi N, Okada T, Minami M, Seki M, Sakai E, Fujibayashi K, Kwok Tsao SK, Khor C, Ang TL, Abe H, Matsubara H, Fukayama M, Gunji T, Matsuhashi N, Morikawa T, Ushiku T, Yeoh KG, Tan P, Kaneda A. (2023) Integrated environmental, lifestyle, and epigenetic risk prediction of primary gastric neoplasia using the longitudinally monitored cohorts. *eBio Medicine* 98, 104844.
 - 21) Tchernof A, Després JP. (2013) Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 93, 359-404.
 - 22) Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, Santos RD, Arsenault B, Cuevas A, Hu FB, Griffin B, Zambon A, Barter P, Fruchart JC, Eckel RH; International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. (2019) Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7, 715-25.
-