

論 文 内 容 要 旨

報 告 番 号	甲 薬 第 2 1 6 号	氏 名	長尾 麻以
学位論文題目	非ステロイド性抗炎症薬服用による発癌抑制と炎症関連遺伝子多型の影響に関するメタアナリシス研究		
<p>内容要旨</p> <p>近年、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)が癌の発症リスクを下げる事が示唆されており、癌に対する予防薬として、NSAIDs 臨床応用の可能性が高まっている。しかし、日本人における臨床研究はほとんど行われていない。また薬効に遺伝子多型が関与していることが明らかとなっており、薬剤感受性・発症予測のための医療の質の向上、遺伝情報に基づいた個別の治療法・治療薬の選択の必要性が提言されている。NSAIDs と炎症関連因子の遺伝子多型との関係を調査することで、NSAIDs を使用する際のエビデンスの一つとして用いることが可能である。本研究では、日本人男性における前立腺癌発症リスクと NSAIDs 服用歴との関係を調査するため、徳島大学病院泌尿器科外来男性患者を対象に調査研究を実施した。さらに炎症関連因子のうち、prostaglandin endoperoxide synthase (PTGS)、interleukin (IL)、peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)に注目し、これらの遺伝子多型と NSAIDs 服用による発癌抑制効果との関係を評価するため、メタアナリシスを行った。</p> <p>前立腺癌発症リスクに対する NSAIDs の効果を調査するために、徳島大学病院泌尿器科外来男性患者を対象とし、NSAIDs の服用歴を調査した。また、診療情報から、前立腺癌と診断された群と癌以外の疾患群とに分け、NSAIDs 服用歴と前立腺癌発症リスクとの関係について解析を行った。その結果、NSAIDs 服用の有無と、前立腺癌発症リスクとの間に統計学的に有意な相関はみられなかったが、NSAIDs 服用群の方が非服用群よりも、前立腺癌の発症リスクが低くなる傾向がみられた (Odds rate (OR) = 0.55, $P = 0.45$)。</p> <p>次に、炎症関連因子の遺伝子多型と NSAIDs 服用による発癌抑制効果との関係について複数の臨床研究結果を総括的に評価するため、メタアナリシスを行った。情報源として PubMed を用い、NSAIDs、PTGS、IL、PPARγ、polymorphism 及び cancer を key word として検索を行った結果、NSAIDs 服用における発癌抑制効果との関係が示された遺伝子多型として、PTGS1 (rs3842787)、PTGS2 (rs5275、rs20417、rs689466、rs2745557)、IL6 (rs1800795)、IL8 (rs4073)、IL1B (rs1143627)、IL10 (rs1800872)、PPARγ (rs1801282)が抽出された。抽出された臨床研究データを用いて、メタアナリシスを行った結果、PTGS1 rs3842787 及び IL8 rs4073 遺伝子多型において、野生型群では NSAIDs 服用による発癌抑制効果がみられること(rs3842787: OR = 0.73, $P = 0.0017$; rs4073: OR = 0.71, $P = 0.024$)、IL6 rs1800795 遺伝子多型において、NSAIDs 服用群では変異型群の方で発癌抑制効果がみられること(OR = 0.80, $P = 0.013$)を見出した。また PTGS2 rs5275、rs20417、及び PPARγrs1801282 遺伝子多型においては、癌種や人種によって NSAIDs 服用による発癌抑制効果が異なることが明らかとなった。</p> <p>本研究成果により、日本人男性において、NSAIDs が前立腺癌発症リスクを低下させる効果を持つ可能性があると考えられた。また、メタアナリシスにより、結果が様々であった個々の臨床研究成果を統合することで、炎症関連因子の遺伝子多型が NSAIDs 服用による発癌抑制効果に影響を及ぼしていることが証明された。これにより、癌に対する予防薬として、NSAIDs を臨床応用する際、遺伝情報に基づいた個別の医療が必要であると示唆された。</p>			