

## 肺がん発生における薬物代謝酵素の遺伝子多型の役割

キヨハラチカヨ オノ ヨシユキ  
清原千香子\* 大野 良之<sup>2\*</sup>

発がん性物質は二つの異なる反応系を経て解毒される。第1相において発がん性物質は代謝的に活性化(中間代謝産物の生成)されDNAと結合し、突然変異を起こす。この第1相に関与しているのが薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) である。CYPの分子種である CYP1A1 は芳香族炭化水素水酸化酵素 (aryl hydrocarbon hydroxylase, AHH) とも呼ばれている。CYP1A1 (AHH) は煙草煙中に存在する benzo(a)pyrene などの多環芳香族炭化水素の代謝的活性に関与しているため、肺がん発生リスクとの関連が示唆されている。分子生物学の進歩により薬物代謝酵素の遺伝子多型から個体の発がん感受性をより容易に判定することができるようになった。CYP1A1 遺伝子の多型は日本人においては肺がんとの関連が示されている。第1相に引き続いて起こる第2相はグルタチオン S-転移酵素 (glutathione S-transferases, GSTs) などの酵素が関与しており、中間代謝産物の解毒的代謝が行われる。GSTには4つの分子種 (GSTA, GSTM, GSTP および GSTT) があり、GSTAを除き遺伝子の多型性が報告されている。GSTM1 活性の欠損は両方の対立遺伝子が欠失した場合に生じ、人種を問わず集団中に約50%存在する。GSTM1はCYP1A1よりも肺がん発生への関与は小さいと考えられている。個体の感受性は、第1相と第2相を組み合わせることで鋭敏に決定できる。第1相と第2相における肺がん感受性遺伝子型を有する者への禁煙指導が、今後も上昇傾向にある肺がん罹患率に歯止めをかけるのに有効であろう。

**Key words** : 肺がん, 薬物代謝酵素, CYP1A1 遺伝子多型, GST 遺伝子多型

### I はじめに

肺がん死亡率はわが国において著明な増加を示し、男性では最も高率のがんとなっている。肺がんの原因としては喫煙が最も重要であるが、個体の感受性を含めた検討は十分でない。肺がん発生の個体の感受性を決定する重要な遺伝的要因として、薬物代謝の第1相酵素である芳香族炭化水素水酸化酵素 (aryl hydrocarbon hydroxylase, AHH) あるいは cytochrome P4501A1, CYP1A1<sup>1,2)</sup> や第2相酵素であるグルタチオン S-転移酵素 (glutathione S-transferase M1, GSTM1) などの薬物代謝酵素の多型性が注目されている。喫煙者の場合、これらの薬物代謝酵素の多型性をもたらす遺伝子型の組み合わせにより肺がん発生感受性が

異なる。本稿では肺がん発生感受性を決定する遺伝的要因について第1相と第2相の薬物代謝酵素の遺伝子多型を中心に述べる。

### II Cytochrome P450

ミクロソームに存在する一酸化炭素結合性をもつヘムタンパク質のことで、450 nm に吸収極大をもつ色素と言う意味で、cytochrome P450 と名付けられた。

Cytochrome P450は、微生物から高等生物、哺乳類に至るまで多くの生物に存在している。動物では肝に大部分存在するが、赤血球や精子を除くすべての臓器、たとえば腎、副腎、肺、小腸、脳、皮膚、胎盤にも少量ながら存在する。ミクロソームの多様な薬物酸化活性はほとんどこの酵素によって触媒される。本来の機能は、コレステロールの合成、コレステロールの分解(胆汁酸やステロイドホルモンの合成)、脂肪酸や脂肪酸誘導体(プロスタグランジンなど)の $\omega$ 酸化など生

\* 九州大学医学部公衆衛生学講座

<sup>2\*</sup> 名古屋大学医学部予防医学講座

連絡先: 〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

九州大学医学部公衆衛生学 清原千香子

体物質の代謝であって、このような機能を持つ多数の cytochrome P450の中から、外来性異物へ適応する過程で、特に異物代謝活性の強い分子種が派生したと考えられている。多くの分子種の cytochrome P450が存在しその命名が混乱してきたので、最近新しい命名法が提案され、cytochrome P450は CYP とし、その後アラビア数字(群)・アルファベット(亜群)・アラビア数字(亜群の中に複数の分子種がある場合)を付けることになった。

CYPの群は哺乳類では10群存在する。薬物代謝に関わりがあるのは1群から4群までで、残り6群はステロイド合成に関与している。特に1群の酵素は発がん性物質などの代謝的活性化に関与している。一般に、発がん性物質はそれ自体は発がん性を持たず、生体内で代謝的に活性化されて不安定な中間代謝産物となり、DNAなどと共有結合することにより発がん性を示す。この中間代謝産物が生成される反応が第1相反応と呼ばれ、大半がCYPによって行われる。1群には1A1と1A2があり、タバコ煙中に含まれる benzo(a)pyrene(BP)などの芳香環水酸化と、焼き肉などに含まれるタンパク質加熱分解物である Trp-P-2などのN-水酸化がそれぞれの代表的な活性である。

### III AHH と肺がん

マウスを用いた動物実験の場合、AHH誘導性の高い系統(Ah応答性系統)は、発がん性物質を投与した場合 Ah非応答性系統に較べて発がん率が高く、AHH誘導性と発がんの間には強い関連が認められている<sup>3,4)</sup>。マウスの近交系はヒト一人に相当すると考えられている。

1973年、Kellermannらによってリンパ球のAHH誘導性(3-methylcholanthrene(MC)で処理した場合の誘導AHH活性/非誘導AHH活性)と肺がんとの関連に関する研究が報告された<sup>5)</sup>。ヒトリンパ球のAHH誘導性は、単一遺伝子座(第15染色体の長腕)によって制御され、遺伝的変異があるためAHH誘導性が低・中・高の3つの表現型に分かれる<sup>3)</sup>。健常者群と肺がん以外のがん患者群のAHH誘導性の低(45%)・中(46%)・高(9%)の分布には差はないが、肺がん患者群は健常者群とは分布が異なり、AHH誘導性が

表1 肺がん患者、肺がん以外のがん患者および健常者のAHH誘導性の分布<sup>5)</sup>

群	数	AHH誘導性(%)		
		低	中	高
健常者	85	44.7	45.9	9.4
肺がん以外のがん患者	46	43.5	45.6	10.9
肺がん患者	50	4.0	66.0	30.0

‘高い’群の頻度(30%)が有意な増加を示している(表1)。すなわちAHH誘導性が高いと肺がん罹患しやすいのではないかという仮説がKellermannらによって提唱された。

ヒトでの研究は、一般に入手の容易なリンパ球を用い、このAHH活性と喫煙関連がんとの関係を検討した研究が多い。ヒトでは個体間で非誘導AHH活性、誘導AHH活性ともに多様性があるので、肺がんとの関連をみる場合両者の比であり、遺伝的に制御されているAHH誘導性がより適当な指標と考えられる<sup>6,7)</sup>。Kellermannらの仮説提唱により、肺がんのみではなく喉頭がん<sup>8)</sup>、咽頭がん<sup>9)</sup>などの呼吸器系のがんについての研究もなされた。しかし、AHH誘導性と肺がんとの関連を否定する研究もある<sup>10,11)</sup>。

AHH誘導性と肺がんとの関連がヒトでは一致しない理由がいくつか考えられる。AHH活性を測定する場合、前述のようにリンパ球が用いられる場合が多い。リンパ球はヘパリン処理された末梢血から分離され、マイトジェン処理によって幼若化されてはじめてAHH活性の測定が可能となる。がん患者の場合、<sup>3</sup>H-thymidineの取り込み能が低下していることが観察されているため<sup>12)</sup>、マイトジェンに対する反応性が変化(低下)している可能性が考えられる。マイトジェンに対する反応性とAHH誘導性の間には正の相関が認められている<sup>13)</sup>。肺がん患者はマイトジェンに対する反応性が低いいためAHH誘導性が過小評価されていると考えられる。さらに、もし肺がん患者が放射線治療を受けていればリンパ球数は低下する<sup>14)</sup>。リンパ球のAHH活性は、通常10<sup>6</sup>個細胞当りの1分間の3-hydroxy BP生成量で示される。反応性のある細胞数を正確に把握しないと真のAHH活性の測定は困難である。このようなことが、

表2 CYP1A1 遺伝子多型性

遺伝子多型	変異	制限酵素	切断点	切断断片 (bp)	文献番号
MspI 多型	6235T→C	MspI	6234	野性型 899	17
				変異型 693, 206	
Ile-Val 多型*	4889A→G	—	—	—	18
AA 多型	5639T→C	MspI	5638	野性型 899	19
				変異型 802, 97	
Thr-Asn 多型	4887C→A	BsaI	4877	野性型 139, 65	20
				変異型 204	

\* 制限酵素断片長多型ではない

AHH 誘導性と肺がんとの関連が弱められている一因になっているのかもしれない。

また、リンパ球 AHH 活性の測定値の再現性があまりよくないという報告もあり<sup>15,16)</sup>、再現性の良い結果を得るためには、かなり熟練した酵素活性の測定技術が必要とされる。

多くの研究はすべてがん罹患後の AHH 活性を調べている。AHH 誘導性が高いことが、がんの原因なのか結果なのか不明である。もちろん、多くの研究者は AHH 誘導性が高いことが、がんの原因であること考えている。因果関係を解明するには、ある人口集団において、リンパ球の AHH 活性をコホート設定時点で測定しておき、その集団を前向きに追跡するしかない。しかし、人がんの長い潜伏期間やその罹患率を考慮すると、かなりの大きさのコホートを長期にわたり追跡する必要があり、費用やマンパワーを考えた場合、実施に大きな制約がある。

#### IV. CYP1A1 遺伝子多型と肺がん

Polymerase chain reaction (PCR)法など近年の分子遺伝学のめざましい進歩により、簡単に宿主側の発がん感受性を評価できるようになった。とりわけ比較的手技が簡単で、短時間に多数の検体を測定できる制限酵素断片長多型 (restriction fragment length polymorphism, RFLP) 分析などが疫学においても応用されている。

CYP1A1 は表2に示すように今のところ少なくとも4つの遺伝子多型が報告されている<sup>17~20)</sup>。通常これらの遺伝子多型を測定する場合も、DNA 源としては入手が容易で、germ line の情報 (遺伝的素因) が得られる末梢血リンパ球が用い

表3 CYP1A1 遺伝子の MspI 多型と肺がん<sup>17)</sup>

群	MspI 多型		
	A 型	B 型	C 型
肺がん患者			
扁平上皮がん	19(33.3)*	23(40.4)	15(26.3)
小細胞がん	10(41.8)	7(29.1)	7(29.1)
大細胞がん	10(41.8)	7(29.1)	7(29.1)
腺がん	30(50.3)	22(36.7)	8(13.3)
健常者	166(44.3)	169(45.1)	40(10.6)

\*: 人数 (割合)

られる。最初に発見された MspI 多型は CYP1A1 遺伝子の3'側の非翻訳領域における thymine から cytosine への置換によって生じる<sup>17)</sup>。この場合、この塩基置換部位を含む0.34 kbp を PCR 法で増幅させ、制限酵素 MspI によって切断し、その断片長の多型 (A (m1/m1) 型; 0.34 kbp 断片, B (m2/m2) 型; 0.14, 0.20 と 0.34 kbp 断片および C (m2/m2) 型; 0.14 と 0.20 kbp 断片) を観察する。日本人健常者では A, B, C の出現頻度は表3に示すようには45% (m1<sup>2</sup>), 44% (2m1\*m2), 11% (m2<sup>2</sup>)なので、m1 アレル (対立遺伝子) の頻度は0.67で、m2 アレルの頻度は0.33と推定されている<sup>17,21,22)</sup>。一方、肺がん患者全体では C 型の頻度が高く (23.5%), さらに喫煙関連肺がん (扁平上皮がん, 小細胞がん, 大細胞がん) についてみると C 型の頻度は約3倍になっている (30.4%)<sup>21,22)</sup>。この MspI 多型での A, B, C 型の分布と、Kellermann らによって示された AHH 誘導性の低, 中, 高の分布を比較するとこの間に何らかの関係があることが推測でき

表4 健常者における MspI 多型と AHH 活性/AHH 誘導性<sup>23)</sup>

遺伝子型	人数 (%)	AHH 活性 <sup>a</sup>		AHH 誘導性 <sup>a</sup>
		非誘導	誘導	
A 型	38(46.3)	0.051±0.005	0.244±0.027	4.89±0.36
B 型	37(45.1)	0.049±0.005	0.230±0.025	4.82±0.29
C 型	7( 8.5)	0.022±0.003 <sup>b</sup>	0.296±0.050	13.61±1.44 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>: 年齢補正

<sup>b</sup>: A 型, B 型と比較 ( $p < 0.0001$ ).

<sup>c</sup>: A 型, B 型と比較 ( $p < 0.04$ ).

表5 CYP1A1 遺伝子の Ile-Val 多型と肺がん<sup>22)</sup>

群	Ile-Val 多型		
	Ile/Ile 型	Ile/Val 型	Val/Val 型
肺がん患者	161(57.1)*	87(30.9)	34(12.0)
扁平上皮がん	56(58.9)	27(28.5)	12(12.6)
腺がん	73(57.0)	41(32.0)	14(11.0)
未分化細胞がん	32(54.2)	19(32.2)	8(13.6)
健常者	223(65.1)	108(30.2)	17( 4.7)

\*: 人数 (割合)

る。

健常者では、喫煙関連肺がんが多いと報告されている C 型の者の AHH 誘導性 (13.6) は A 型 (4.9) や B 型 (4.8) の者の AHH 誘導性に比べて高値を示している (表4)<sup>23)</sup>。

次に発見されたのが Ile-Val 多型である<sup>18)</sup>。これは第7エクソンのコドン462における塩基の置換 (adenine→guanine) によるアミノ酸置換 (isoleucine→valine) によるものである。Ile-Val 多型は Ile/Ile, Ile/Val, Val/Val 型に分けられる。この多型の場合は、Val/Val 型の頻度は肺がん患

者 (組織型間で差はない) は健常人の2倍である (表5)<sup>22)</sup>。表6に示すように、健常者の非誘導の AHH 活性は Val/Val 型 (0.076 pmol/min/10<sup>6</sup>細胞) の者が Ile/Ile 型 (0.044 pmol/min/10<sup>6</sup>細胞) や Ile/Val 型 (0.047 pmol/min/10<sup>6</sup>細胞) の者に比べて高い<sup>23)</sup>。

肺がん患者においても、これらの二つの遺伝子多型と AHH 活性あるいは AHH 誘導性との間の関係は同じである<sup>24)</sup>。ヒトリンパ球 AHH 活性は季節変動し<sup>25)</sup>、さらに年齢や、喫煙、コーヒー摂取によっても影響を受ける<sup>26)</sup>。これらの要因が十分考慮されても表7に示すように AHH 誘導性が7.0を越えると3.0以下の場合に比べてオッズ比が12.4 (C 型や Val/Val 型のオッズ比は3程度) となり、肺がん発生における AHH 誘導性の重要性が示唆されている<sup>22)</sup>。

C 型は A 型や B 型に比べて、Val/Val 型は Ile/Ile 型や Ile/Val 型に比べて少ない喫煙量で発がんしている<sup>21)</sup>。C 型の者が喫煙すると、タバコ中の発がん性物質によって、強い酵素誘導が起こり、この多量に誘導された酵素によって発がん性物質が代謝的活性化を受け、発がん物質となるた

表6 健常者における Ile-Val 多型と AHH 活性/AHH 誘導性<sup>23)</sup>

遺伝子型	人数 (%)	AHH 活性 <sup>a</sup>		AHH 誘導性 <sup>a</sup>
		非誘導	誘導	
Ile/Ile 型	63(75.0)	0.044±0.004	0.229±0.020	5.81±0.46
Ile/Val 型	16(19.0)	0.047±0.007	0.295±0.041	7.52±1.26
Val/Val 型	5(5.9)	0.076±0.010 <sup>b</sup>	0.266±0.052	3.51±0.48

<sup>a</sup>: 年齢補正

<sup>b</sup>: Ile/Ile, Ile/Val 型と比較 ( $p < 0.05$ ).

表7 肺がんとAHH活性, CYP1A1 遺伝子多型<sup>24)</sup>

要因	オッズ比 (95%信頼区間)	P 値
CYP1A1 表現型		
AHH 誘導性 <sup>a</sup>		
0 < ≤ 3.0	1.0	
3.0 < ≤ 7.0	1.43 (0.37-5.61)	0.64
7.0 <	12.4 (2.88-53.4)	0.0007
CYP1A1 遺伝型		
MspI 多型		
A 型	1.0	
B 型	1.18 (0.64-2.17)	0.59
C 型	2.93 (1.26-6.84)	0.013
Ile-Val 遺伝子多型		
Ile/Ile 型	1.0	
Ile/Val 型	1.72 (0.89-3.35)	0.11
Val/Val 型	3.45 (1.29-9.25)	0.014

対照数95人, 症例数108人

<sup>a</sup>: 年齢, 喫煙, 季節, 性を補正

め発がんしやすいと考えられる。また, Val/Val 型は構成的に存在する酵素量が多いためより発がん物質が生成されると考えられる。このように, CYP1A1 遺伝子多型の生物学的意義が解明されつつありそして測定の手軽さなどのため, C 型や Val/Val 型を有する者への喫煙教育が肺がん発生を減少させるのに有効と考える。

これらの二つの遺伝子多型と肺がんとの関連は日本人では認められているが, 欧米人では必ずしもこの関連について肯定的ではない<sup>27-29)</sup>。これは各々のアレルの頻度が日本人とまったく異なるからと考えられる。欧米人では MspI 多型における

m1 アレルは0.89, m2 アレルは0.12であるので, C 型の頻度 (m2<sup>2</sup>) は約1%と日本人に比べて約1/10になる<sup>27-29)</sup>。また, Ile-Val 多型についてみると, 日本人での Val アレルの頻度は0.25であるので Val/Val 型頻度は0.25<sup>2</sup> で約6.3%であるのに対して, 欧米人のその頻度は0.03であるため Val/Val 型はほとんど出現しないことになる<sup>29)</sup>。ちなみに, この二つの遺伝子多型は非常に強く連鎖している<sup>18)</sup>。

三番めに発見されたのは African-Americans に特異的な遺伝子多型 (この多型は日本人では観察されていない) で, AA 多型と呼ばれ先に述べた MspI 多型と同様に3'側の非翻訳領域における thymine から cytosine への置換によって生じた MspI による RFLP である<sup>19)</sup>。この多型は African-Americans においては肺腺がんとの関連が報告されている<sup>30)</sup>。

四番めに発見されたのが Thr-Asn 多型で, 第7エクソンのコドン461における塩基の置換 (cytosine → adenine) によるアミノ酸置換 (threonine → asparagine) によるものである。この多型と肺がんとの関連は今のところ否定的である<sup>20)</sup>。

喫煙量別, MspI 多型別に扁平上皮がん発生リスクを比較した報告がある<sup>21)</sup>。喫煙量が少ない (A+B) 型の場合に最もリスクが低く, 喫煙量が多い C 型の場合に最もリスクが高くなっている。しかし, リスクは喫煙量に応じて直線的には上昇せず, 相対的リスク (各喫煙量での C 型の (A+B) 型に対するオッズ比の比) は喫煙量に応じて小さくなっている。すなわち, 喫煙量が少ない場合は遺伝要因の影響が大きく, 喫煙量が多い場合は遺伝要因の影響は小さいと考えられる。

表8 扁平上皮がんにおける CYP1A1 遺伝子の MspI 多型と GSTM1 多型のオッズ比<sup>37)</sup>

	A 型		B 型		C 型	
	GSTM1(+)	GSTM1(-)	GSTM1(+)	GSTM1(-)	GSTM1(+)	GSTM1(-)
I	1.0	2.6 (0.7-10.3)*	0.4 (0.01-3.4)	2.2 (0.5-9.5)	8.3 (1.8-38.7)	16.0 (2.5-17.2)
II	9.0 (2.3-35.3)	11.8 (3.2-43.1)	13.0 (3.5-47.7)	16.3 (4.4-60.8)	10.0 (1.4-73.6)	20.0 (3.5-113.6)

I : 生涯喫煙本数 ≤ 32.1 × 10<sup>4</sup> 本 (対照数127人, 症例数31人)II : 生涯喫煙本数 > 32.1 × 10<sup>4</sup> 本 (対照数 43人, 症例数54人)

\* : 95%信頼区間

## V GST 遺伝子多型と肺がん

薬物代謝の第二相反応酵素である GST はヒトでは少なくとも4つの分子種 (GSTM, GSTA, GSTP および GSTT) が報告されている<sup>31)</sup>。このうち GSTA 以外は多環芳香族炭化水素の解毒的代謝に関与しており, GSTM1<sup>32)</sup>, GSTT1<sup>33)</sup> および GSTP1<sup>34)</sup> については遺伝子の多型性が報告されている。GSTM1 が肺がんとの関連が示唆されている<sup>35~37)</sup>。GSTM1 遺伝子は人種を問わず集団中の約50%で対立両遺伝子の欠失 (第4イントロンから第5エクソンにかけて) が生じている。また, 第7エクソンにおけるコドン173の一塩基置換により二つの変異型 (GSTM1\*A, GSTM1\*B) が生じるが, 遺伝子型 GSTM1\*A, GSTM1\*B, GSTM1A\*B, GSTM1A\*0 と GSTM1B\*0 間で GSTM1 活性はほとんど変わらない。つまり, 少なくとも片方の対立遺伝子が存在し酵素活性が正常レベルである GSTM1(+) と酵素活性がほとんど無い GSTM1(-) の場合に分けられる<sup>38,39)</sup>。いくつかの研究結果が示すように, GSTM1(-) の者は, GSTM1(+) に比べて扁平上皮がんリスクは約2倍高く<sup>36,40,41)</sup>, 少ない喫煙量で発がんしている<sup>41)</sup>。

## VI 組み合わせによる肺がんリスク

発がんの機序を考えた場合, 発がん性物質などが体内に摂取されても代謝的活性化ばかりがおこるわけではなく, むしろ体内にはその解毒的代謝を行う機序の方が多くと考えられる。したがって, 代謝的活性化された物質は酵素的にあるいは非酵素的に不活性化されるので, これらのバランスによって発がん性が発現する。喫煙者の場合, 第一相反応酵素の活性が高く, 第二相反応酵素の活性が低い場合に肺がん発生のリスクが最も高くなり, 逆の場合にリスクが最も低くなると考えられる。扁平上皮がんにおいて CYP1A1 と GSTM1 遺伝子多型を組み合わせた研究の1つでは<sup>37)</sup>, 表8に示すように喫煙量が少ない場合の A 型でかつ GSTM1(+) のオッズ比を1.0とすると, C 型でかつ GSTM1(-) のオッズ比は16.0, さらに喫煙量が多い場合の C 型でかつ GSTM1(-) のオッズ比は20.0となり, 非常に大きなリスクの上昇が認められる。他の研究でも,

C 型かつ GSTM1(-) の者で極めて高いオッズ比が報告されている<sup>38,42,43)</sup>。

以上のように第一相と第二相を組み合わせることによって, 特に C 型や Val/Val 型の頻度が比較的高い日本人においては, 喫煙に対する肺がん発生感受性を鋭敏に検出することができる<sup>44)</sup>。

## VII おわりに

喫煙は肺がんをはじめとして種々のがんや虚血性心疾患などの危険因子であり, 一般住民に対する喫煙教育は不可欠なものである。肺がん発生子防は肺がん発生感受性者 (現時点では, C 型あるいは Val/Val 型でかつ GSTM1(-) の者) を見つけ, 個別的な指導を追加すればさらに効果的になると考える。しかし, 感受性者への介入の実現可能性は, 日本では遺伝カウンセリング制度が確立しておらず, さらに遺伝子診断におけるインフォームド・コンセントの問題<sup>45)</sup> や費用便益の問題もあり今後の検討課題と考える。

本稿の一部は喫煙科学研究財団の助成によりなされたものである。

(受付 '98. 6. 15)  
(採用 '99. 2. 15)

## 文 献

- 1) 清原千香子, 廣畑富雄. 肺癌発症の感受性決定における芳香族炭化水素水酸化酵素誘導性の役割. 日衛誌 1994; 48: 1027-1036.
- 2) 清原千香子. 肺癌感受性における cytochrome P4501A1 (CYP1A1) の役割. 福岡医学雑誌 1996; 87: 185-188.
- 3) Kouri RE, Ratire H, Whitmire C. Genetic control of susceptibility to 3-methylcholanthrene-induced subcutaneous sarcoma. *Int J Cancer* 1974; 13: 714-720.
- 4) Nebert DW, Benedict WF, Kouri RE. Aromatic hydrocarbon produced tumorigenesis and the genetic difference in aryl hydrocarbon hydroxylase. In: Ts'o POP, DiPaolo JA, eds. *Chemical Carcinogenesis*. Part A, New York: Marcel Decker Inc, 1974: 271-288.
- 5) Kellermann G, Shaw CR, Luyten-Kellermann M. Aryl hydrocarbon hydroxylase inducibility and bronchogenic carcinoma. *N Engl J Med* 1973; 289: 934-937.
- 6) Atlas SA, Vesell ES, Nebert DW. Genetic control of interindividual variations in the inducibility of aryl hydrocarbon hydroxylase in cultured human lympho-

- cytes. *Cancer Res* 1976; 36: 4619-4630.
- 7) Paigen B, Gurtoo HL, Minowada J, et al. Genetics of aryl hydrocarbon hydroxylase in the human population and its relationship to lung cancer. In: Gelboin HV, Ts'o POP, eds. *Polycyclic Hydrocarbons and Cancer*. Vol 2. New York: Academic Press, 1978: 391-405.
  - 8) Trell E, Kordgaard R, Hood B, et al. Aryl hydrocarbon hydroxylase inducibility and laryngeal carcinomas. *Lancet* 1976; ii: 140.
  - 9) Andreasson L, Bjorlin G, Laurell P, et al. Oral and oropharyngeal cancer, aryl hydrocarbon hydroxylase inducibility and smoking. A follow-up study. *Orl; J Oto-Rhino-Laryngol its Related Specialties* 1985; 47: 131-138.
  - 10) Lieberman J. Aryl hydrocarbon hydroxylase in bronchogenic carcinoma. *N Engl J Med* 1978; 298: 686-687.
  - 11) Kärki NT, Pokela R, Nuutinen L, Pelkonen O. Aryl hydrocarbon hydroxylase in lymphocytes and lung tissue from lung cancer patients and controls. *Int J Cancer* 1987; 39: 565-570.
  - 12) Prasad R, Prasad S, Harrell JE, et al. Aryl hydrocarbon hydroxylase inducibility and lymphoblast formation in lung cancer patients. *Int J Cancer* 1979; 23: 316-320.
  - 13) Jett JR, Moses HL, Branum EL, et al. Benzo(a)pyrene metabolism and blast transformation in peripheral blood mononuclear cells from smoking and nonsmoking population and lung cancer patients. *Cancer* 1978; 41: 192-200.
  - 14) Raben M, Walach N, Galili U, Schlesinger M. The effect of radiation therapy on lymphocytes subpopulations in cancer patients. *Cancer*, 1976; 37: 3771-3773.
  - 15) Fletcher KA, Evans DA, Canning MV. Inducibility of aryl hydrocarbon hydroxylase in cultured human lymphocytes: a study of repeatability. *J Med Genet* 1978; 15: 182-188.
  - 16) Paigen B, Ward E, Reilly A, et al. Seasonal variation of aryl hydrocarbon hydroxylase activity in human lymphocytes. *Cancer Res* 1981; 41: 2757-2761.
  - 17) Kawajiri K, Nakachi K, Imai K, et al. Identification of genetically high risk individuals to lung cancer by DNA polymorphisms of the cytochrome P450IA1 gene. *FEBS* 1990; 263: 131-133.
  - 18) Hayashi S, Watanabe J, Nakachi K, Kawajiri K. Genetic linkage of lung cancer-associated MspI polymorphisms with amino acid replacement in the heme binding region of the human cytochrome P450IA1 gene. *J Biochem* 1991; 110: 407-411.
  - 19) Crofts F, Cosma GN, Currie D, Taioli E, Toniolo P, Garte SJ. A novel CYP1A1 gene polymorphism in African-Americans. *Carcinogenesis* 1993; 14: 1729-1731.
  - 20) Cascorbi I, Brockmoller J, Roots IA. C4887A polymorphism in exon 7 of human CYP1A1: population frequency, mutation linkages, and impact on lung cancer susceptibility. *Cancer Res* 1996; 56: 4965-4966.
  - 21) Nakachi K, Imai K, Hayashi S-I, et al. Genetic susceptibility to squamous cell carcinoma of the lung in relation to cigarette smoking dose. *Cancer Res* 1991; 51: 5177-5180.
  - 22) Kawajiri K, Nakachi K, Imai K, et al. The CYP1A1 gene and cancer susceptibility. *Criti Rev Oncol Hematol* 1993; 14: 77-87.
  - 23) Kiyohara C, Hirohata T, Inutsuka S. The relationship between aryl hydrocarbon hydroxylase and polymorphisms of the CYP1A1 gene. *Jpn J Cancer Res* 1996; 87: 18-24.
  - 24) Kiyohara C, Nakanishi Y, Inutsuka S, et al. The relationship between CYP1A1 aryl hydrocarbon hydroxylase activity and lung cancer in a Japanese population. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 315-323.
  - 25) Kiyohara C, Tanaka K, Hirohata T. Effects of seasonal change of aryl hydrocarbon hydroxylase activity in human lymphocytes in a Japanese population. *Med Sci Res* 26: 75-78, 1998
  - 26) Kiyohara C, Hirohata T. Environmental factors and aryl hydrocarbon hydroxylase activity (CYP1A1 phenotype) in human lymphocytes. *J Epidemiol* 1997; 7: 244-250.
  - 27) Tefre T, Ryberg D, Haugen A, et al. Human CYP1A1 (cytochrome P1 450) gene: lack of association between the MspI restriction fragment length polymorphism and incidence of lung cancer in a Norwegian population. *Pharmacogenetics* 1991; 1: 20-58.
  - 28) Hirvonen A, Husgafvel-Pursiainen K, Karjalainen A, et al. Point-mutational MspI and Ile-Val polymorphisms closely linked in the CYP1A1 gene: lack of association with susceptibility to lung cancer in a Finnish study population. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev* 1992; 1: 485-489.
  - 29) Alexandria AK, Sundberg MI, Seidegard J, et al. Genetic susceptibility to lung cancer with special emphasis on CYP1A1 and GSTM1: a study on host factors in relation to age at onset, gender and histological cancer types. *Carcinogenesis* 1994; 15: 1785-1790.
  - 30) Taioli E, Crofts F, Trachman J, et al. A specific African-American CYP1A1 polymorphism is associated with adenocarcinoma of the lung. *Cancer Res* 1995; 55: 472-473.
  - 31) Meyer DJ, Coles B, Pemble SE, et al. Theta, a new class of glutathione transferases purified from rat and man. *Biochem J* 1991; 274: 409-414.

- 32) Seidegard J, Vorachek WR, Pero RW, Pearson WR. Hereditary differences in the expression of the human glutathione transferase active on trans-stilbene oxide are due to a gene deletion. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1998; 85: 7293-7297.
- 33) Pemble S, Schroeder KR, Spencer SR, et al. Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem J* 1994; 300: 271-276.
- 34) Harries LW, Stubbins MJ, Forman D, et al. Identification of genetic polymorphisms at the glutathione S-transferase Pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer. *Carcinogenesis* 1997; 18: 641-644.
- 35) Nazar-Stewart V, Motulsky AG, Eaton DL, et al. The glutathione S-transferase mu polymorphism as a marker for susceptibility to lung carcinoma. *Cancer Res* 1993; 53 (10 Suppl): 2313-2318.
- 36) Zhong S, Howie AF, Ketterer B, et al. Glutathione S-transferase mu locus: use of genotyping and phenotyping assays to assess association with lung cancer susceptibility. *Carcinogenesis* 1991; 12: 1533-1537.
- 37) Nakachi K, Imai K, Hayashi S, Kawajiri K. Polymorphisms of the CYP1A1 and glutathione S-transferase genes associated with susceptibility to lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population. *Cancer Res* 1993; 53: 2994-2999.
- 38) Mannervik B, Awasthi YC, Board PG, et al. Nomenclature for human glutathione transferases. *Biochem J* 1992; 282: 305-306.
- 39) Ketterer B, Harris JM, Talaska G, et al. The human glutathione S-transferase supergene family, its polymorphism, and its effects on susceptibility to lung cancer. *Environ Health Perspect* 1992; 98: 87-94.
- 40) Hirvonen A, Husgafvel-Pursiainen K, Anttila S, Vainio H. The GSTM1 null genotype as a potential risk modifier for squamous cell carcinoma of the lung. *Carcinogenesis* 1993; 14: 1479-1481.
- 41) Kihara M, Kihara M, Noda K. Lung cancer risk of GSTM1 null genotype is dependent on the extent of tobacco smoke exposure. *Carcinogenesis* 1994; 15: 415-418.
- 42) Hayashi S, Watanabe J, Kawajiri K. High susceptibility to lung cancer analyzed in terms of combined genotypes of P450IA1 and Mu-class glutathione S-transferase genes. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83: 866-870.
- 43) Anttila S, Hirvonen A, Husgafvel-Pursiainen K, et al. Combined effect of CYP1A1 inducibility and GSTM1 polymorphism on histological type of lung cancer. *Carcinogenesis* 1994; 15: 1133-1135.
- 44) Kihara M, Kihara M, Noda K. Risk of smoking for squamous and small cell carcinomas of the lung modulated by combinations of CYP1A1 and GSTM1 gene polymorphisms in a Japanese population. *Carcinogenesis* 1995; 16: 2331-2336.
- 45) 鷺尾昌一, 遺伝子診療とインフォームド・コンセント. *日本医事新報* 1998; 3887: 57-58.
-

## ROLE OF METABOLIC POLYMORPHISMS IN LUNG CARCINOGENESIS

Chikako KIYOHARA\*, Yoshiyuki OHNO<sup>2\*</sup>

**Key words:** Lung cancer, Drug-metabolizing enzyme, Polymorphisms of CYP1A1 gene, Polymorphism of GST genes

Metabolism of most chemical carcinogens in humans is thought to occur in two distinct phases. The carcinogens exert their effect only after being metabolically activated to intermediates (phase I), which are capable of binding to DNA and causing mutations. The most ubiquitous phase I catalysts are the cytochrome P450s (CYPs). There is convincing epidemiological evidence that lung cancer risk associated with polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) is mediated in part by aryl hydrocarbon hydroxylase (AHH), which is used as an indicator of the phenotype of CYP1A1. Since AHH is responsible for the activation PAHs in cigarette smoke, it may be important in the causation of lung cancer. Kellermann et al. reported a significant positive correlation between AHH inducibility and susceptibility to lung cancer. The finding, however, has been both supported and refuted by subsequent investigators. Advances in molecular biology have allowed many allelic variants of several drug metabolizing enzymes so that individuals with the susceptible genotypes can be determined easily. A close association between development of lung cancer and homozygous rare genotypes in MspI and Ile-Val polymorphisms of CYP1A1 gene has been recently reported in some Japanese populations. The association between GSTM1 polymorphism and lung cancer risk is not so strong, however.

Following the phase I reaction, phase II enzymes such as glutathione S-transferases (GSTs) are responsible for detoxification of activated forms PAH-epoxides. GSTs form a superfamily of genes consisting of four distinct families, named Alpha, Mu, Pi and Theta. The GSTM1, GSTT1 and GSTP1 genes are polymorphic in humans. The phenotypic absence of GSTM1 activity is due to a homozygous inherited deletion of the gene, the null genotype. The homozygous deletion of GSTM1 genes has been shown to occur in approximately 50% of the populations of various ethnic origins. The GSTM1 null genotype confers a moderately increased risk of smoking-related lung cancer, however.

Genetically determined susceptibility to lung cancer may depend on the metabolic balance between phase I and phase II enzymes. Risk of lung cancer, especially squamous cell carcinoma is shown to be remarkably increased in individuals with a combination of a homozygous rare allele of the CYP1A1 gene and the nulled GSTM1 gene, compared with those having other combinations of genotypes. Individuals with susceptible genotypes may become important for the prevention of lung cancer.

---

\* Department of Public Health, School of Medicine, Kyushu University

<sup>2\*</sup> Department of Preventive Medicine, School of Medicine, Nagoya University