

## 肺がんにおける炎症関連遺伝子の役割

徳永, 一  
九州大学医学部学生 (6年生)

清原, 千香子  
九州大学大学院医学研究院予防医学分野

<https://doi.org/10.15017/15091>

---

出版情報 : 福岡醫學雜誌. 100 (6), pp.229-234, 2009-06-25. 福岡医学会  
バージョン :  
権利関係 :

---

---

## 総 説

---

---

### 肺がんにおける炎症関連遺伝子の役割

<sup>1)</sup>九州大学医学部学生 (6年生)

<sup>2)</sup>九州大学大学院医学研究院予防医学分野

徳 永 一<sup>1)</sup>, 清 原 千香子<sup>2)</sup>

#### はじめに

平成 18 年度の人口動態統計によると, わが国における肺がんの年齢調整死亡率は, 男性で 1 位, 女性で 3 位, 全体で 1 位となっており, がん死亡の重要な地位を占めている. 肺がんの発生においては, DNA 傷害 (DNA 付加体形成) やその修復過程, および DNA 付加体形成に関与する薬物代謝酵素の遺伝子多型に注目されているが, 炎症と肺がんとの関連性についてはこれまであまり検討されていない. 本稿では肺がん発生における炎症関連遺伝子の役割について, これまでの研究報告を簡単にレビューする.

#### 1. 肺がんと炎症

Virchow が, 1863 年に化学性刺激物質によって引き起こされる組織の炎症と細胞の増殖との関連性を報告して以来, 炎症とがんについて様々な研究が行われてきた. 炎症とは, 微生物の感染や化学物質への曝露, 物理的な作用などによって起こる様々な損傷に対する宿主側の反応である. 結核や HIV の感染に対する炎症反応により肺がんのリスクが高まることが報告されている<sup>1)~4)</sup>. また, 呼吸機能障害と気道の慢性炎症を起こす慢性閉塞性肺疾患などの非感染性の肺疾患も炎症と関連しており, 肺がんのリスクを高める<sup>1)~4)</sup>. 非感染性肺疾患である特発性間質性肺炎は, 難治性疾患克服研究事業の対象疾患となっており, 平成 19 年の医療受給者交付件数は人口 10 万当たり約 3.3 である<sup>5)</sup>. 早期病変の患者数を含む有病率 (人口 10 万対) は 3.3 よりはるかに多いことは想像に難くない. 特発性間質性肺炎は病態の異なる 7 つの疾患からなっているが, 患者数が最も多いのは特発性肺線維症である. イギリス<sup>6)</sup>, アメリカ<sup>7)</sup>およびフィンランド<sup>8)</sup>における特発性肺線維症の有病率 (人口 10 万対) はそれぞれ 3~6, 13~20 および 16~18 と報告されている. 特発性肺線維症患者の追跡研究において, 肺がん罹患率は日本人では 17.8%<sup>9)</sup>, イギリス人では 9.8%<sup>10)</sup>と報告されている. この数字は一般集団の罹患率 (日本人男性 0.040-0.045%, 日本女性 0.011-0.013%; イギリス人男性 0.041-0.072%, イギリス人女性 0.018-0.036%)<sup>11)</sup>に比べて非常に高く, 特発性肺線維症は肺がんの前がん病変であると考えられる. さらに, 非ステロイド性抗炎症薬の使用は, 肺がんのリスクを低下させることも<sup>1)~4)</sup>, 炎症が肺がん発症に関与していることを示唆している.

#### 2. 喫煙と炎症

喫煙による肺がんのリスクの上昇は多くの研究で実証されている. 図 1 に示すように, 喫煙は発がん物質として直接的に, または肺胞マクロファージ, 多核白血球, 好酸球などの細胞から活性酸素などのフリーラジカルを産生させ間接的に DNA 傷害を引き起こす. さらに喫煙は炎症を経由した発がんにも関与している. たばこの煙に含まれる有害物質によって組織が損傷を受けると, マクロファージなどの自然免疫系の細胞が活性化される. 活性化されたマクロファージは, フリーラジカルや炎症性サイトカインの一種である tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) を産生する<sup>12)</sup>. TNF $\alpha$  は, Inhibitor  $\kappa$ B (IkB) と結合した状

---

Hajime TOKUNAGA<sup>1)</sup> and Chikako KUYOHARA<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Medical student (6th grade), <sup>2)</sup>Department of Preventive Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Maidashi 3-1-1, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

The Role of Genes Involved in Inflammation in Lung Carcinogenesis

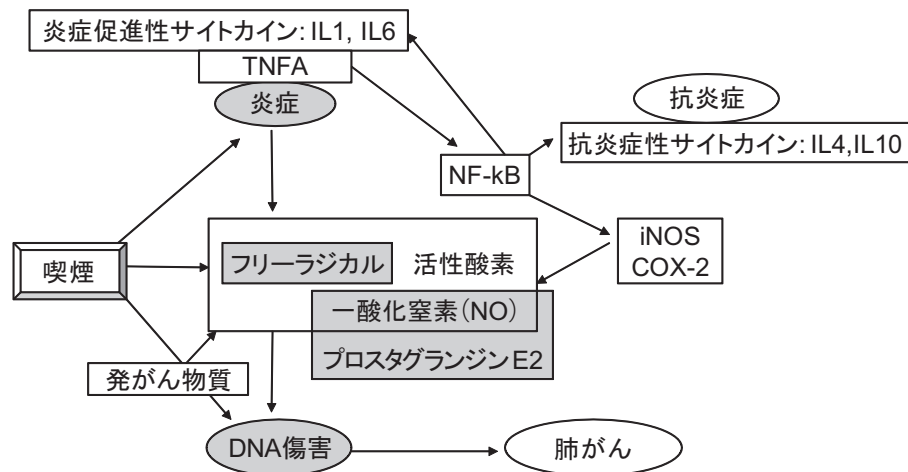


図1 喫煙による炎症を経由した肺発がんメカニズム

態で細胞質に存在する不活性型 nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B) を I $\kappa$ B と分離させることにより活性化する。活性化された NF- $\kappa$ B は核内へと移行し、DNA に結合し、炎症応答に関与する遺伝子の転写が活性化される<sup>13)14)</sup>。また、最近では interleukin 1  $\alpha$  (IL1A) も NF- $\kappa$ B を活性化することにより、IL6 や IL8 などの発現を誘導していることが報告されている<sup>15)</sup>。さらに、NF- $\kappa$ B により Nitric oxide synthase (iNOS) と cyclooxygenase (COX)-2 が活性化される。これらはそれぞれ、一酸化窒素 (NO) とプロスタグランジン E2 を産生させ、炎症反応を増悪させる。これらの炎症反応は生体防御における生理的な応答であるが、これらの反応が遷延化すると慢性炎症に至る<sup>1)4)12)</sup>。慢性炎症では、組織に炎症細胞やフリーラジカルが豊富に存在し、DNA の損傷が起りやすくなっており、さらに TNFA は細胞増殖因子としても働き (発がんイニシエーションを受けた細胞は TNFA によって増殖する)、そのため肺がんが誘発されることが考えられている<sup>2)12)</sup>。

### 3. 肺がんと炎症関連遺伝子における一塩基多型

喫煙は肺がんの主要な危険因子である。しかし、喫煙者のうち実際に肺がん罹患するのはおよそ 10% 程度である<sup>3)16)</sup>。このような肺がんの発症に関する個体差が生じる原因の一つに遺伝的要因が考えられる。個体差は塩基配列の違いによって規定される。塩基配列の違いの中で最も一般的なものが一塩基多型 (single nucleotide polymorphism, SNP) である。多くの研究において SNP と疾病との関連性が検討されている。肺がん発生と関連性が検討されたことがある炎症に関与する遺伝子の SNP を表 1 に示す<sup>2)3)17)18)</sup>。SNP は NCBI-NIH (dbSNP) の reference SNP (rs) 番号 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) で示した。可能な限り、den Dunnen らの表記法 (cDNA あるいはタンパク質) による表記も併記した<sup>19)</sup>。

肺の炎症に関連する 41 遺伝子 (90 SNPs) を①炎症促進性サイトカイン、その受容体および関連分子 (25 遺伝子, 50 SNPs)、②抗炎症性サイトカイン、その受容体および関連分子 (8 遺伝子, 26 SNPs)、③プロスタグランジンと一酸化窒素 (3 遺伝子, 8 SNPs)、④細胞内シグナル伝達分子 (4 遺伝子, 5 SNPs)、および⑤細胞間接着分子 (1 遺伝子, 1 SNP) に分類すると、①の炎症促進性サイトカイン、その受容体および関連分子の遺伝子とその SNP が最も多かった。①に分類される遺伝子の中で、肺がんとの関連性が最も研究されている (研究報告が複数ある) のは IL1B と TNFA であった。表 1 に示している多くの SNP について、機能との関連性は現時点では明確になっていない。

### 4. 肺がんと IL1B

IL1 は炎症反応に深く関与し、炎症性サイトカインと呼ばれるグループに含まれる。IL1 は IL1A と

表1 肺がんに関連する炎症関連遺伝子における一塩基多型<sup>2)3)17)18)</sup>

遺伝子	遺伝子座	SNP
①炎症促進性サイトカイン, その受容体および関連分子		
Interleukin 1 alpha (IL1A)	2q14	rs1800587 (Ex1 + 12C > T), rs17561 (Ex5 + 21G > T, Ala114Ser)
Interleukin 1 beta (IL1B)	2q14	rs16944 (-511T > C), rs1143627(-31C > T), rs1143634 (Ex5 + 14C > T, Phe105Phe, 3954C > T)
	2q12	rs2228139
Interleukin 1 receptor antagonist (IL1RN)	2q14.2	rs454078 (IVS6 + 59A > T)
Interleukin 2 (IL2)	4q26-q27	rs2069762 (-384G > T)
Interleukin 2 receptor beta (IL2RB)	22q11.2-q13	rs228942
Interleukin 6 (IL6)	7p21	rs1800795 (-236C > G), rs2228145
Interleukin 6 receptor (IL6R)	1q21.3	rs8192284
Interleukin 8 (IL8)	4q13-q21	rs4073 (-351A > T), rs2227306 (IVS1-204C > T), rs2227307 (IVS1 + 230T > G)
Interleukin 8 receptor alpha (IL8RA)	2q35	rs2234671 (Ex2 + 860G > C, Ser276Thr)
Interleukin 8 receptor beta (IL8RB)	2q35	rs2230054 (Ex3 + 811C > T, Leu262Leu), rs1126579 (Ex3 + 1235T > C), rs1126580 (Ex3-1010G > A)
Interleukin 12 alpha (IL12A)	3p12-q13.2	rs582054 (IVS2-798A > T), rs568408 (Ex7 + 277G > A)
Interleukin 12 beta (IL12B)	5q31.1-q33.1	rs3212227 (Ex8 + 159A > C), rs375947
Interleukin 12 receptor beta (IL12RB)	19p13.1	rs375947
Interleukin 16 (IL16)	15q26.3	rs859 (Ex22 + 871A > G), rs11325 (Ex22 + 889G > T), rs17875535, rs4778889
Tumor necrosis factor alpha (TNFA)	6p21.3	rs1799964 (-1210T > C), rs1799724 (-1036T > C), rs1800629 (-487A > G), rs361525 (-417A > G)
Tumor necrosis factor beta (TNFB)	6p21.3	rs909253 (IVS1 + 90A > G), rs2229094 (Ex2 + 46T > C, Cys13Arg), rs2229092
Tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR1)	12p13.2	rs4149570 (-609G > T), rs4149584
Tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2)	1p36.3-p36.2	rs1061622, rs5746026
Interferon alpha, beta, and omega, receptor 1 (IFNAR1)	21q22.1	rs2257167 (Ex4-30G > C, Val168Leu), rs1051393
Interferon gamma (IFNG)	12q14	rs2069705 (-1615C > T), rs1861494 (IVS3 + 284G > A), rs2430561
Interferon gamma receptor 2 (IFNGR2)	21q22.11	rs9808753 (Ex2-16A > G, Gln64Arg), rs1059293 (Ex7-134C > T)
Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)	5q31.1	rs25882 (Ex4 + 23T > C, Ile117Thr), rs2069614
Monocyte chemotactic protein 1 (MCP1)	17q11.2-q12	rs1024611
Macrophage migration inhibitory factor (MIF)	22q11.23	rs755622 (-269G > C)
②抗炎症性サイトカイン, その受容体および関連分子		
Interleukin 4 (IL4)	5q31.1	rs2243248 (-1098G > T), rs2243250 (-588C > T), rs2243290 (IVS3-9C > A)
		rs2070874 (Ex1-168C > T), rs2243268 (IVS2-1443A > C),
Interleukin 4 receptor (IL4R)	16p11.2-p12.1	rs1805010 (Ex5 + 14A > G, Ile75Val), rs1805011 (Ex12 + 300A > C, Glu400Ala),
		rs1805015 (Ex12 + 608T > C, Ser503Pro), rs1801275 (Ex12 + 828A > G, Gln576Arg),
		rs1805016 (Ex12-1173T > G, Ser752Ala), rs2057768 (-29429T > C), rs2107356 (-28120T > C)
Interleukin 5 (IL5)	5q31.1	rs2069812 (Ex2T > C)
Interleukin 10 (IL10)	1q31-q32	rs1800871 (-853C > T), rs1800872 (-626A > C), rs1800896 (-1116A > G), rs1800896
		(-1116A > G), rs3024496 (Ex5 + 210T > C), rs3024509 (IVS3-58T > C)
Interleukin 10 receptor alpha (IL10RA)	11q23	rs9610 (Ex7-109G > A), rs3135932
Interleukin 10 receptor beta (IL10RB)	21q22.1	rs2834167 (Ex2-35A > G, Lys47Glu)
Interleukin 13 (IL13)	5q31	rs1800925 (Ex2C > T), rs1295686 (IVS3-24T > C), rs20541 (Ex4 + 98A > G, Gln144Arg)
Transforming growth factor beta 1 (TGFB1)	19q13.1	rs1800470 (Ex1-327C > T, Pro10Leu)
③プロスタグランジンと一酸化窒素		
Cyclooxygenase 2 (COX2)	1q25.2-q25.3	rs20417 (-898C > G), rs5271 (Ex1 + 10T > G), rs689470 (Ex10-90C > T),
		rs5277 (Ex3-8G > C, Val102Val), rs20432 (IVS5-275T > G), rs5275 (Ex10 + 837T > C)
Nitric oxide synthase, inducible (iNOS)	17cen-q11.2	rs2297518
Nitric oxide synthase, endothelial (eNOS)	7q36	rs1799983 (Ex8-63T > G, Asp298Glu)
④細胞内シグナル伝達分子		
Nuclear factor of kappa light chain gene enhancer in B cells inhibitor (NFkB1)	14q13	rs2233409 (-419C > T), rs8904 (Ex6 + 50C > T)
Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPARA)	22q12-q13.1	rs1800206 (Ex9-25C > G, Leu162Val)
Peroxisome proliferator-activated receptor-delta (PPARD)	6p21.1-p21.2	rs2016520 (Ex4 + 15C > T)
Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARG)	3p25	rs1801282 (Ex4-49C > G, Pro12Ala)
⑤細胞間接着分子		
Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1)	19p13.3-p13.2	rs5491 (Ex2 + 100A > T, Lys56Met)

Ex, エクソン; IVS, イントロン

Ex5 + 14A &gt; G, 第5エクソンの14番目の塩基がA (アデニン) からG (グアニン) に置換

IVS3-24T &gt; C, は第3イントロンから5側に24番目の塩基がT (チミン) からC (シトシン) に置換

表2 肺がんと IL1B 遺伝子の多型

発表者 (発表年)	研究国	症例数/対照数	オッズ比 (95%信頼区間)	肺がん組織型
rs16944 (-511C > T)*				
Zienolddiny ら (2004) <sup>23)</sup>	ノルウェー	251/270	2.51 (1.47-4.58)	非小細胞がん
Engels ら (2007) <sup>3)</sup>	米国	1526/1696	0.88 (0.70-1.11)	肺がん全体
Lee ら (2007) <sup>4)</sup>	中国	117/111	2.27 (1.05-4.91)	肺がん全体
rs1143627 (-31C > T)**				
Zienolddiny ら (2004) <sup>23)</sup>	ノルウェー	250/271	2.39 (1.29-4.44)	非小細胞がん
Campa ら (2005) <sup>24)</sup>	中央, 東ヨーロッパ諸国†	1494/1420	0.90 (0.69-1.18)	肺がん全体
Engels ら (2007) <sup>3)</sup>	米国	1534/1707	0.86 (0.68-1.09)	肺がん全体
rs1143634 (3954C > T)*				
Engels ら (2007) <sup>3)</sup>	米国	1538/1705	1.32 (0.96-1.83)	肺がん全体
Ter-Minassian ら (2008) <sup>25)</sup>	米国	2150/1492	1.23 (0.86-1.75)	非小細胞がん

\*CC 遺伝子型 vs. TT 遺伝子型

\*\*TT 遺伝子型 vs. CC 遺伝子型

†ルーマニア, ハンガリー, ポーランド, ロシア, スロバキア, チェコ共和国

IL1B の 2 種類が同定されており, 生体内で産生される IL1 の約 90% が IL1B である. IL1 は動物実験やヒト細胞を用いた in vitro の実験では, 発がんにおいて重要な役割を果たしていることが報告されている<sup>20)~22)</sup>. これまでに報告されている 3 つの SNP (rs16944 (-511T > C), rs1143627 (-31C > T), rs1143634 (Ex5 + 14C > T, Phe105Phe, 3954C > T)) と肺がんとの関連性を表 2 に示している. rs16944 (-511T > C) SNP に関しては, Zienolddiny らの研究<sup>23)</sup>と Lee らの研究<sup>4)</sup>の両方において, TT 遺伝子型に対して CC 遺伝子型では 2 倍以上の肺がんリスクの有意な上昇が認められたが, Engels らの研究<sup>3)</sup>では肺がんとの関連性は認められなかった. rs1143627 (-31C > T) と肺がんについては 3 つの研究があるが, Zienolddiny らの研究<sup>23)</sup>ではオッズ比は 2.39 (95%信頼区間: 1.29-4.44) であったが, Engels らの研究<sup>3)</sup>と Campa らの研究<sup>24)</sup>では肺がんとの関連性は認められなかった. rs1143634 (Ex5 + 14C > T, Phe105Phe, 3954C > T) と肺がんとの関連性は 2 つの研究において検討されており<sup>3)25)</sup>, 両研究ともサンプルサイズは症例と対照ともに 1000 人を超えている比較的規模の大きい研究である. 両研究とも有意ではないが, TT 遺伝子型に対して CC 遺伝子型では肺がんリスクが上昇する傾向が認められた.

## 5. 肺がんと TNFA

前述したように, TNFA は炎症反応過程の開始や発がんプロモーターとして重要な役割を果たしている. TNFA 遺伝子の SNP のうち肺がんとの関連性が検討されている SNP は 4 つある. そのうち rs1800629 (-487A > G) と rs361525 (-417A > G) SNP についての結果を表 3 に示す. 両遺伝子多型ともマイナーアレルの頻度が極めて低い [rs1800629 (-487A > G) の A アレルは白人では 0.217, 日本人では 0.023 である. また, rs361525 (-417A > G) の A アレルは白人では 0.074, 日本人では 0 である]<sup>26)</sup>ので, AA + GA 遺伝子型の GG 遺伝子型に対するリスクを示している. Shih らは, 非小細胞がんにおいて, rs1800629 (-487A > G) SNP の AA + GA 遺伝子型の GG 遺伝子型に対するオッズ比は 3.75 (95%信頼区間: 2.38-5.92) であることを報告した<sup>27)</sup>. Colakogullari らの報告<sup>28)</sup>によると, rs1800629 (-487A > G) AA + GA 遺伝子型の GG 遺伝子型に対するオッズ比は 0.22 (95%信頼区間: 0.06-0.69) となっており, Shih らの報告<sup>27)</sup>とは反対の結果になっていた. また, Engels ら<sup>3)</sup>や Seifart ら<sup>16)</sup>の rs1800629 (-487A > G) の研究結果は前述した 2 つの結果とは異なり, 有意な関連性は認められていない. 現時点では rs1800629 (-487A > G) と肺がんとの関連性についての結果は一致していない.

一方, rs361525 (-417A > G) SNP について, Shih らの報告では AA + GA 遺伝子型の GG 遺伝子型に対するオッズ比は 3.85 (95%信頼区間: 2.00-7.69) となっていた<sup>27)</sup>. Engels らも有意ではないが AA + GA 遺伝子型で肺がんリスクが上昇する傾向にあることを示した<sup>3)</sup>.

表3 肺がんと TNFA 遺伝子の多型

発表者 (発表年)	研究国	症例数/対照数	オッズ比 (95%信頼区間)	肺がん組織型
rs1800629 (-487A > G)*				
Seifart ら (2005) <sup>16)</sup>	ドイツ	40/242	0.91 (0.39-2.01)	小細胞がん
		77/242	1.23 (0.68-2.19)	非小細胞がん
		40/242	1.61 (0.75-3.36)	扁平上皮がん
		26/242	1.07 (0.38-2.73)	腺がん
		117/242	1.11 (0.67-1.84)	肺がん全体
Shih ら (2006) <sup>27)</sup>	台湾	202/205	3.75 (2.38-5.92)	非小細胞がん
Engels ら (2007) <sup>3)</sup>	米国	1533/1701	1.05 (0.90-1.22)	肺がん全体
Colakogullari ら (2008) <sup>28)</sup>	トルコ	43/59	0.22 (0.06-0.69)	肺がん全体
rs361525 (-417A > G)*				
Shih ら (2006) <sup>27)</sup>	台湾	202/205	3.85 (2.00-7.69)	非小細胞がん
Engels ら (2007) <sup>3)</sup>	米国	1539/1710	1.18 (0.95-1.48)	肺がん全体

\*AA + GA 遺伝子型 vs. GG 遺伝子型

## まとめ

今回、我々は複数報告があった IL1B と TNFA 遺伝子の SNP と肺がんとの関連性についての研究結果を表に示した。しかし、これらの SNP についてもまだ報告数は十分ではなく、一致した見解が得られていない。今後、きちんとデザインされたサンプルサイズの大きい研究が数多くなされ、確定的な結論が早期にされることを期待したい。

## 謝辞

基礎研究室配属中にお世話になった古野純典教授（予防医学分野）をはじめ教室員の皆様に感謝いたします。

## 参考文献

- 1] Coussens LM and Werb Z : Inflammation and cancer. *Nature* 420 : 860-867, 2002.
- 2] Engels EA : Inflammation in the development of lung cancer : epidemiological evidence. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 8 : 605-615, 2008.
- 3] Engels EA, Wu X, Gu J, Dong Q, Liu J and Spitz MR : Systematic evaluation of genetic variants in the inflammation pathway and risk of lung cancer. *Cancer Res.* 67 : 6520-6527, 2007.
- 4] Lee JM, Yanagawa J, Peebles KA, Sharma S, Mao JT and Dubinett SM : Inflammation in lung carcinogenesis: new targets for lung cancer chemoprevention and treatment. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 66 : 208-217, 2008.
- 5) 財団法人 厚生統計協会 (編集) : 厚生の指標臨時増刊 国民衛生の動向. 55 : 150-156, 2008.
- 6) Scott J, Johnston I and Britton J : What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. *BMJ.* 301 : 1015-1017, 1990.
- 7) Hodgson U, Laitinen T and Tukiainen P : Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis : evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax* 57 : 338-342, 2002.
- 8) Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC and Sobonya RE : The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 150 : 967-972, 1994.
- 9) Ohtsuka Y, Ukita H, Masaki Y, Doi I, Munakata M, Kawakami Y and Homma Y : A prospective study of lung cancer in cases of idiopathic interstitial pneumonia. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 29 : 560-565, 1991 (in Japanese).
- 10) Turner-Warwick M, Burrows B and Johnson A : Cryptogenic fibrosing alveolitis : response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax* 35 : 593-599, 1980.
- 11] Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L and Thomas DB (ed) : *Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VIII* (IARC scientific publication no. 155). pp. 579-581, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2002.

- 12) Azad N, Rojanasakul Y and Vallyathan V : Inflammation and lung cancer : roles of reactive oxygen/nitrogen species. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 11 : 1-15, 2008.
- 13) Gilmore TD : The Rel/NF-kappaB signal transduction pathway : introduction. *Oncogene* 18 : 6842-6844, 1999.
- 14) Gilmore TD : Introduction to NF-kappaB : players, pathways, perspectives. *Oncogene* 25 : 6680-6684, 2006.
- 15) Soloff MS, Izban MG, Cook DL Jr, Jeng YJ and Mifflin RC : Interleukin-1-induced NF-kappaB recruitment to the oxytocin receptor gene inhibits RNA polymerase II-promoter interactions in cultured human myometrial cells. *Mol. Hum. Reprod.* 12 : 619-624, 2006.
- 16) Seifart C, Plagens A, Dempfle A, Clostermann U, Vogelmeier C, von Wichert P and Seifart U : TNF-alpha, TNF-beta, IL-6, and IL-10 polymorphisms in patients with lung cancer. *Dis. Markers* 21 : 157-165, 2005.
- 17) 浜島信之, 湯浅秀道 : インターロイキン 1  $\beta$  にかかわる遺伝子多型と疾病リスク. *日本公衛誌* 50 : 194-207, 2003.
- 18) Lee KM, Shen M, Chapman RS, Yeager M, Welch R, He X, Zheng T, Hosgood HD, Yang D, Berndt SI, Chanock S and Lan Q : Polymorphisms in immunoregulatory genes, smoky coal exposure and lung cancer risk in Xuan Wei, China. *Carcinogenesis* 28 : 1437-1441, 2007.
- 19]** den Dunnen JT and Antonarakis SE : Nomenclature for the description of human sequence variations. *Hum. Genet.* 109 : 121-124, 2001.
- 20) Apte RN, Douvdevani A, Zoller M, White RM, Dvorkin T, Shimoni N, Fima E, Hacham M, Huleihel M, Benharroch D, Voronova E and Segala S : Cytokine-induced tumor immunogenicity : endogenous interleukin-1 alpha expressed by fibrosarcoma cells confers reduced tumorigenicity. *Immunol. Lett.* 39 : 45-52, 1993.
- 21) Castrilli G, Tatone D, Diodoro MG, Rosini S, Piantelli M and Musiani P : Interleukin 1 alpha and interleukin 6 promote the in vitro growth of both normal and neoplastic human cervical epithelial cells. *Br. J. Cancer* 75 : 855-859, 1997.
- 22) Glaccum MB, Stocking KL, Charrier K, Smith JL, Willis CR, Maliszewski C, Livingston DJ, Peschon JJ and Morrissey PJ : Phenotypic and functional characterization of mice that lack the type I receptor for IL-1. *J. Immunol.* 159 : 3364-3371, 1997.
- 23) Zienolddiny S, Ryberg D, Maggini V, Skaug V, Canzian F and Haugen A : Polymorphisms of the interleukin-1 beta gene are associated with increased risk of non-small cell lung cancer. *Int. J. Cancer* 109 : 353-356, 2004.
- 24) Campa D, Hung RJ, Mates D, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Fabi?nov? E, Bencko V, Foretova L, Janout V, Boffetta P, Brennan P and Canzian F : Lack of association between polymorphisms in inflammatory genes and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 14 : 538-539, 2005.
- 25) Ter-Minassian M, Zhai R, Asomaning K, Su L, Zhou W, Liu G, Heist RS, Lynch TJ, Wain JC, Lin X, Devivo I and Christiani DC : Apoptosis gene polymorphisms, age, smoking and the risk of non-small cell lung cancer. *Carcinogenesis* 29 : 2147-2152, 2008.
- 26]** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- 27) Shih CM, Lee YL, Chiou HL, Chen W, Chang GC, Chou MC and Lin LY : Association of TNF-alpha polymorphism with susceptibility to and severity of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 52 : 15-20, 2006.
- 28) Colakogullari M, Ulukaya E, Yilmaztepe Oral A, Aymak F, Basturk B, Ursavas A and Oral HB : The involvement of IL-10, IL-6, IFN-gamma, TNF-alpha and TGF-beta gene polymorphisms among Turkish lung cancer patients. *Cell Biochem. Funct.* 26 : 283-290, 2008.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です.)