

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09158

研究課題名(和文) 遺伝および環境要因を考慮した尿路上皮癌における新たな分子基盤の構築

研究課題名(英文) Development of novel molecular characterization for urothelial cancer based on genetic and environmental factors

研究代表者

小島 崇宏 (Kojima, Takahiro)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：40626892

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：尿路上皮癌患者におけるTP53 codon72および喫煙と体細胞変異との関連を検討した。Arg/ArgおよびArg/Proを持つ筋層非浸潤性膀胱癌患者においてFGFR3の頻度が有意に高かった。また、Arg/Argを持つ患者ではPIK3CAの頻度が有意に高く、Pro/Proアレルを持つ患者ではRAS変異の頻度が有意に高いことを見出した。筋層浸潤癌では筋層非浸潤癌と同様にArg/ArgおよびArg/Proを持つ患者においてFGFR3の変異頻度が高い傾向を認めた。遺伝的な要因が腫瘍の分子生物学的な発癌機序に影響を与えていることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がんの発生や進展は、遺伝子変異が蓄積することにより起こるとされているが、特定の遺伝子に変異が起こる機序については明らかになっていない。本研究では、患者の持つTP53の遺伝子多型であるTP53 codon72のアレル型が、特定の体細胞遺伝子変異に関わることを明らかにした。遺伝子プロファイルに基づいて個々の患者の最適な治療選択を行う場合には、がん細胞自身の遺伝子変異の解析に加えて、患者の遺伝的な素因も考慮して行うことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to elucidate the association between TP53 codon 72 polymorphism and somatic mutations in bladder cancer. Germline TP53 codon 72 polymorphism and somatic mutations of 50 cancer-associated genes were analyzed. The allele frequency of TP53 codon 72 in our cohort was 37, 42, and 21% for Arg/Arg, Arg/Pro, and Pro/Pro, respectively. Interestingly, the prevalence of FGFR3 mutation was higher in patients with the Arg allele, whereas that of the RAS mutation was higher in patients without the Arg allele. The same association was seen in non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) patients and no differences were observed in muscle-invasive bladder cancer patients. The germline TP53 codon 72 polymorphism was associated with mutations of FGFR3 or RAS and expression of FGFR1 and FGFR3 in NMIBC. These findings provide new insight into the molecular mechanisms underlying the influence of the genetic background on carcinogenesis in bladder cancer.

研究分野：泌尿器腫瘍学

キーワード：尿路上皮癌 遺伝子変異 遺伝要因 環境要因

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がんの発生や進展は、遺伝子変異が蓄積することにより起こるとされているが、特定の遺伝子に変異が起こる機序については明らかになっていない。いくつかの癌種においては、特定の遺伝子多型と体細胞変異との関連が報告されている。我々は、これまで *TP53* codon72 の遺伝子多型が膀胱癌患者の予後に関連することを報告した。遺伝子多型と体細胞変異との関連については、これまで明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究では、遺伝子多型のひとつである *TP53* codon72 のアレル型が、膀胱癌患者における特定の体細胞遺伝子変異に関わるかどうかを検討した。

3. 研究の方法

尿路上皮癌の遺伝子変異と予後を検討した多施設前向き観察研究である BC-001 研究の検体を用いた。体細胞変異は、ホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いて、Ion AmpliSeq Cancer Hotspot Panel v2 にて 50 遺伝子の変異状況を同定した。*TP53* codon72 の遺伝子多型は、血液から抽出したゲノム DNA を用いて、TaqMan single-nucleotide polymorphism genotyping assays により同定した。膀胱癌患者における *TP53* codon72 と体細胞変異との関連を検討した。

4. 研究成果

膀胱癌患者における *TP53* codon72 の genotyping は、Pro/Pro アレルを持つ人が 20%、ヘテロのアレルを持つ人が 43%、Arg/Arg アレルを持つ人が 37%であり、健常の日本人の頻度と変わらないことがわかった (表 1)。また、臨床病期と SNP の頻度を比較するとアレル型と臨床病期に関連は認められなかった (図 1)。

	N	Pro/Pro	Arg/Pro	Arg/Arg	Pro アレル 頻度	χ^2 (Hardy- Weinberg)	P値 (Hardy- Weinberg)
BC-001 134例	134	27 (20%)	58 (43%)	49 (37%)	42%	1.6317	0.202
健常日本人の 11論文を統合	3529	468 (13%)	1621 (46%)	1440 (41%)	36%	0.1233	0.725

表 1. BC001 コホートと既報の健常日本人における *TP53* codon72 アレル型の比較



図 1. 臨床病期毎による *TP53* codon72 のアレル型の比較

膀胱癌患者 134 例における体細胞変異を検討したところ、最も頻度の高い変異は *TP53* であり、次に *FGFR3* であった。既知の報告と同様に、筋層浸潤性膀胱癌 (MIBC) においては、*TP53* の頻度は 53% と最も高く、筋層非浸潤性膀胱癌においては *FGFR3* が 47% と頻度が高く認められた (表 2)。

遺伝子	全体 (n=134)	NMIBC (n=60)	MIBC (n=74)
<i>TP53</i>	35%	12%	54%
<i>FGFR3</i>	29%	47%	15%
<i>RAS</i>	22%	33%	14%
<i>PIK3CA</i>	22%	25%	19%
<i>KIT</i>	12%	10%	14%
<i>STK11</i>	10%	10%	11%
<i>MET</i>	7%	8%	5%
<i>MLH1</i>	7%	7%	8%

表 2. 50 癌関連遺伝子の変異頻度と臨床病期 (変異頻度 5%以上)

次に、TP53 codon72 のアレル型と体細胞変異との関連を検討した（表3）。FGFR3変異を有する患者は有意に Pro/Pro の集団に少なく、PIK3CA 変異は Arg/Arg に多く認められた。RAS 変異は Pro/Pro の集団に多い傾向があった。NMIBC においては Arg/Arg Arg/Pro では FGFR3 変異の頻度が高く、Pro/Pro では頻度は低いことが明らかとなった。さらに、Pro/Pro では RAS 変異の頻度が有意に高く、Arg アレルを有する患者には RAS 変異の頻度は低いことが明らかとなった。MIBC においては、統計的に有意に差が認められた遺伝子は見られなかった。

・全体

	Arg/Arg	Arg/Pro	Pro/Pro	p値
TP53	27%	41%	37%	0.26
FGFR3	35%	36%	4%	0.01
RAS	22%	16%	37%	0.08
PIK3CA	35%	16%	11%	0.02

・NMIBC

	Arg/Arg	Arg/Pro	Pro/Pro	p値
TP53	5%	21%	10%	0.24
FGFR3	52%	55%	10%	0.04
RAS	33%	21%	70%	0.01
PIK3CA	38%	21%	10%	0.18

・MIBC

	Arg/Arg	Arg/Pro	Pro/Pro	p値
TP53	43%	62%	53%	0.35
FGFR3	21%	17%	0%	0.13
RAS	14%	10%	18%	0.77
PIK3CA	32%	10%	12%	0.08

表3 . TP53 codon72 genotype 別の体細胞変異頻度

NMIBC 患者における遺伝子変異の相関においては、FGFR3 と RAS は排他的に変異を認め、PIK3CA 変異は TP53 や RAS とは排他的であるが、FGFR3 変異とは同時に認めた（図2）。

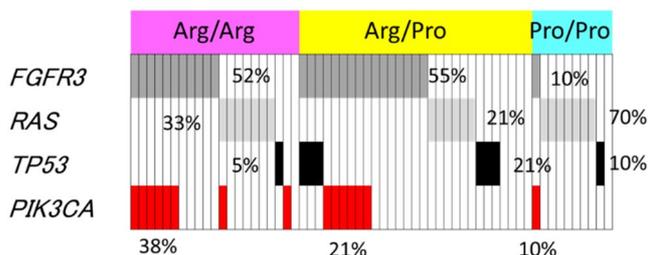


図2 . NMIBC における TP53 codon72 genotype 別の体細胞変異の相関

これらの結果から、Arg/Arg および Arg/Pro を持つ筋層非浸潤性膀胱癌患者においては FGFR3 変異の頻度が有意に高かった。また、Arg/Arg を持つ患者では PIK3CA の頻度が有意に高く、Pro/Pro アレルを持つ患者では RAS 変異の頻度が有意に高いことを見出した。筋層浸潤性癌においては、筋層非浸潤癌と同様に Arg/Arg および Arg/Pro を持つ患者においては FGFR3 の変異頻度が高い傾向を認めた。遺伝的な要因が腫瘍の分子生物学的な発癌機序に影響を与えていることが示唆された（図3）。

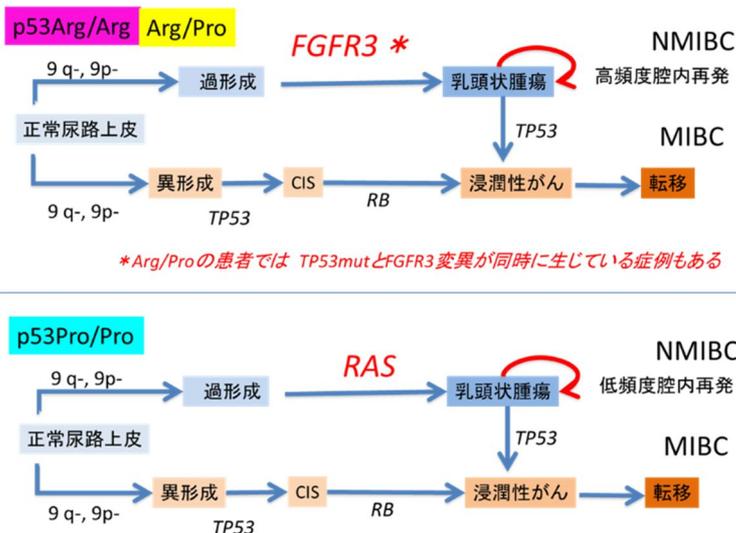


図3 . 膀胱癌の進展における TP53 codon72 のアレル型の関連について

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kawahara Takashi, Kojima Takahiro, Kandori Shuya, Kurobe Masahiro, Yoshino Takayuki, Kimura Tomokazu, Nagumo Yoshiyuki, Ishituka Ryutaro, Mitsuzuka Koji, Narita Shintaro, Kobayashi Takashi, Matsui Yoshiyuki, Ogawa Osamu, Sugimoto Mikio, Miyazaki Jun, Nishiyama Hiroyuki	4. 巻 14
2. 論文標題 TP53 codon 72 polymorphism is associated with FGFR3 and RAS mutation in non-muscle-invasive bladder cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 220173 ~ 220173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0220173	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 河原貴史、小島崇宏、木村友和、河合弘二、西山博之
2. 発表標題 Germline TP53 codon72 is associated with FGFR3 and RAS mutation and FGF signals in bladder cancer
3. 学会等名 第77回日本癌学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	西山 博之 (Nishiyama Hiroyuki) (20324642)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	
研究分担者	河原 貴史 (Kawahara Takashi) (50758919)	筑波大学・医学医療系・講師 (12102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------