

機関番号：12301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591850

研究課題名（和文）日本人前立腺癌における前立腺癌関連遺伝子座8q24の検討

研究課題名（英文）Prostate cancer susceptibility locus 8q24 in the Japanese population.

研究代表者

松井 博 (MATSUI HIROSHI)

群馬大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：40450374

研究成果の概要（和文）：日本人家族性前立腺癌 134 家系、散発性前立腺癌 158 例および対照として前立腺肥大症 120 例において 8q24 に存在する rs1447295 と DG8S737 の遺伝子タイピングを行った。DG8S737 は -12 allele (OR 1.86, 95% CI 1.11-3.00, $p = 0.02$)、rs1447295 では A allele (OR 2.36, 95% CI 1.41-3.94, $p = 0.002$) がそれぞれ家族性前立腺癌においてリスクを増す結果であった。8q24 に存在する 2 つの遺伝子多型は日本人家族性前立腺癌、高悪性度前立腺癌においてリスクを増加すると考えられた。

研究成果の概要（英文）：This study included probands from 134 families with familial prostate cancer, 158 with sporadic prostate cancer and 120 with benign prostatic hyperplasia as the control subjects. The SNP marker rs1447295 was genotyped by real-time PCR using Taq-Man® SNP genotyping assay. And the microsatellite marker DG8S737 was genotyped using a PCR based assay. There was a significant positive association between the DG8S737 -12 allele and familial prostate cancer risk (OR 1.86, 95% CI 1.11-3.00, $p = 0.02$) and a significant association of risk with the rs1447295 A allele (OR 2.36, 95% CI 1.41-3.94, $p = 0.002$). Significant associations were noted for each marker in men with a high Gleason score. Two alleles at 8q24 are genetic risk factors for familial prostate cancer and high grade disease in Japanese population.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：癌疫学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：前立腺癌、家族歴、遺伝子多型、一塩基多型、マイクロサテライト

1. 研究開始当初の背景

泌尿器科疾患における前立腺癌は近年急激な増加を示しており、その新しい治療法の確立は急務である。そのためには、腫瘍の発生および増殖メカニズムの解明が基礎研究の点からは必須である。前立腺癌家系を用い

て、これらに関わる可能性のある遺伝子群（前立腺癌責任遺伝子）を同定する試みが 1996 年 Smith らの報告 (Smith JR et al. Science 274:1371-1374, 1996) 以来、多数行われている。しかし、報告により前立腺癌責任遺伝子領域は様々であり、一定していない。

特にほとんどの報告は欧米人を対象とした研究であり、アジア人の集団によるもの、さらには日本人におけるものではなかった。これまでの疫学的研究から前立腺癌の家族歴を有することがリスクファクターの1つであること、また民族による差が大きいことも知られている。そこで我々は1998年より群馬県およびその近郊における前立腺癌患者で前立腺癌の家族歴を有する症例のDNAサンプルを収集しており、日本人の家族性前立腺癌44家系における全ゲノム罹患同胞対連鎖解析を行った (Matsui H et al. J Hum Genet 49: 9-15, 2004)。結果、1p36および8p23に強い連鎖を同定し、日本人の前立腺癌関連遺伝子領域が1番染色体、8番染色体に存在する可能性を示し、その近傍に存在する候補遺伝子 (*MSRI*, *LPL*, *FDFT1*) について関連解析を進めている。これまで前立腺癌の特徴であるアンドロゲン依存性に関わる様々な遺伝子群や解毒酵素などの候補遺伝子についてもその関連を報告してきた。

2006年、欧州人と米国人において8q24に存在するマイクロサテライト DG8S737 -8 allele と前立腺癌の関連が示され (Amundadottir LT et al. Nat Genet 38: 652-658, 2006)、混合マッピング法によりアフリカ系米国男性における前立腺癌遺伝子座として染色体8q24が同定された (Freedman ML et al. Proc Natl Acad Sci USA 103: 14068-14073, 2006)、その後アフリカ系米国、日系米国、ハワイ人、欧州人およびラテン民族における同遺伝子座のSNPsと前立腺癌との関連が示された。これまでの報告に日本人症例は含まれていない。

そこで、今回我々は日本人前立腺癌と8q24に存在するSNPsの関連を検討することに着想するに至った。

2. 研究の目的

日本人家族性および散発性前立腺癌とrs1447295およびDG8S737の多型との関連を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

家族性前立腺癌(FPC)134家系、散発性前立腺癌(SPC)158例、対照として前立腺肥大症患者120例を対象とした。対象の全血よりゲノムDNAを抽出し、rs1447295およびDG8S737の遺伝子タイピングを実施した。rs1447295遺伝子多型についてはTaqMan[®] Genotyping Assay (Applied Biosystems) (Fig 1)を用い、DG8S737についてはforward primerに蛍光標識をしたものを使用してPCRを行った後にABI310 sequencerで泳動するfluorescent genotyping (Fig 2)でタイピングした。タイピング結果は、それぞれの多型におけるアレル頻度およびゲノタイプでカイ二乗検定に

て解析した後、リスクアレルを決定して、両多型のリスクゲノタイプ群間で解析を行い、年齢、組織悪性度等サブグループに分けた検討も行った。

TaqMan SNP Genotyping Assay (rs1447295)

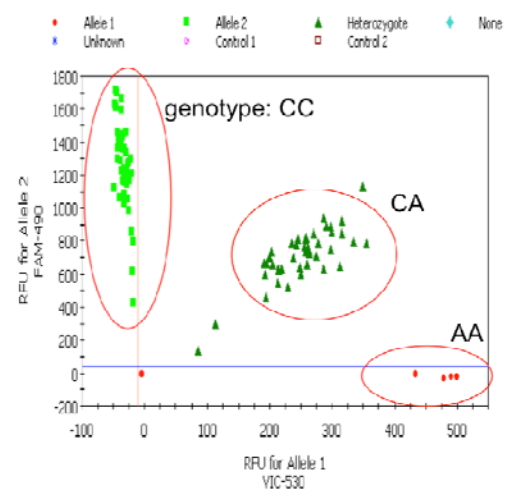


Fig 1

Fluorescent Genotyping (DG8S737)

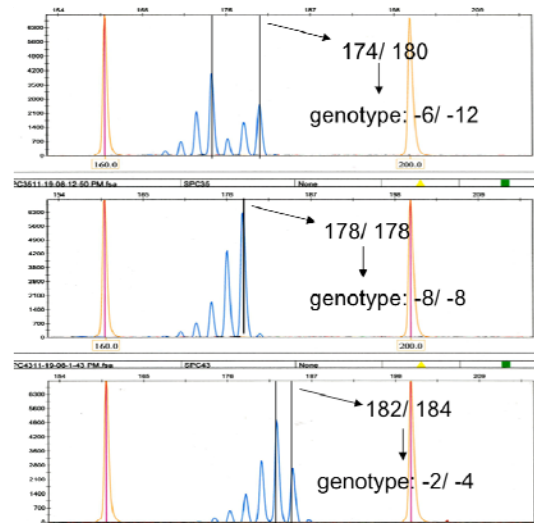


Fig 2

4. 研究成果

rs1447295 の A allele は家族性前立腺癌群 (familial prostatic cancer: FPC) で対照群 (benign prostatic hyperplasia: BPH) に比して有意に頻度が高く (FPC: 29.5% vs BPH: 19.6%)、A allele carrier は FPC 群において OR 2.36 95% CI 1.41-3.94, P = 0.001 と前立腺癌リスクを増加した (Table 1, 2)。DG8S737 では -12 allele が FPC 群で有意に多く、-12 allele carrier が FPC 群で有意に前立腺癌リスクを増す事 (OR 1.86 95% CI 1.11-3.00, P = 0.02) が分かり、rs1447295 の CA or AA かつ DG8S737 の -12X or -12-12 は FPC 群において OR 2.17 95% CI 1.25-3.77 で前立腺癌リスクを増加した (Table 4)。

Table 1, 2

Allele Frequencies of SNP rs1447295 in Patients with Prostate Cancer compared with Unaffected Control Subjects

Allele	No. of allele (%)			χ ² Test for Allele (P value)	
	Control	SPC	FPC	SPC	FPC
C	193 (80.4)	253 (80.1)	189 (70.5)		
A	47 (19.6)	63 (19.9)	79 (29.5)	0.917	0.0099

Odd Ratio (OR) of SNP rs1447295 estimates for Sporadic Prostate Cancer and Familial PC

Genotypes	OR (95% CI, P value)	
	SPC	FPC
CC	1.00	1.00
CA and AA	1.15 (0.70-1.91, 0.582)	2.36 (1.41-3.94, 0.001)

Table 3

Association of alleles of microsatellite marker DG8S737 with sporadic and familial PC

Allele	No. of allele (%)			OR (95% CI, P value)	
	Control	SPC	FPC	SPC	FPC
-12	174 (45(18.8))	60(19.0)	69(25.7)	1.02(0.66-1.56, 0.97)	1.50(0.98-2.30, 0.07)
-10	176 (9(3.8))	10(3.2)	6(2.2)	0.84(0.34-2.10, 0.89)	0.59(0.21-1.68, 0.46)
-8	178 (19(7.9))	31(9.8)	29(10.8)	1.27(0.70-2.30, 0.53)	1.41(0.77-2.59, 0.33)
-6	180 (42(17.5))	53(16.8)	51(19.0)	0.95(0.61-1.48, 0.91)	1.11(0.71-1.74, 0.74)
-4	182 (31(12.9))	57(18.0)	30(11.2)	1.48(0.92-2.38, 0.13)	0.85(0.50-1.45, 0.65)
-2	184 (32(13.3))	30(9.5)	24(9.0)	0.68(0.40-1.16, 0.20)	0.64(0.36-1.12, 0.15)
0	186 (11(4.6))	16(5.1)	14(5.2)	1.11(0.51-2.44, 0.95)	1.15(0.51-2.58, 0.90)
2	188 (26(10.8))	22(7.0)	19(7.1)	0.62(0.34-1.12, 0.15)	0.63(0.34-1.17, 0.19)
4	190 (14(5.8))	25(7.9)	15(5.6)	1.39(0.70-2.73, 0.43)	0.96(0.45-2.03, 0.94)

OR comparing carriers of the Indicated allele to noncarriers

Table 4

Association of genotypes of chromosome 8q24 markers with sporadic and familial PC

Genotype	No. of allele (%)			OR (95% CI, P value)	
	Control	SPC	FPC	SPC	FPC
DG8S737					
X/X	82(68.3)	105(66.5)	72(53.7)	1.0(Ref.)	1.0(Ref.)
X/-12 or -12/-12	38(31.7)	53(33.5)	62(46.3)	1.09(0.66-1.81, 0.84)	1.88(1.11-3.00, 0.02)
DG8S737/rs1447295					
XX/CC	79(65.8)	100(63.3)	54(40.2)	1.0(Ref.)	1.0(Ref.)
-12X or -12-12 /CA or AA	35(29.2)	50(31.6)	52(38.8)	1.13(0.67-1.90, 0.75)	2.17(1.25-3.77, 0.008)

The X defines the group of alleles in DG8S737 other than the allele of interest

同様に Gleason score ≥ 7 の群 (OR 2.11 95%CI 1.19-3.74) と診断時年齢 ≥ 60 歳の群 (OR 2.25 95% CI 1.28-3.98) においても rs1447295: CA or AA かつ DG8S737: -12X or -12-12 は FPC 群で有意にリスクを増す結果で

あった (Table 5, 6)。

Table 5

Association of genotypes of chromosome 8q24 markers with PC risk stratified by Gleason Sum(Gleason Sum ≥ 7)

Genotype	No. of allele (%)			OR (95% CI, P value)	
	Control	SPC	FPC	SPC	FPC
DG8S737					
X/X	82(68.3)	96(61.1)	59(44.0)	1.0(Ref.)	1.0(Ref.)
X/-12 or -12/-12	38(31.7)	43(27.4)	51(38.1)	0.97(0.57-1.64, 0.99)	1.87(1.09-3.19, 0.03)
DG8S737/rs1447295					
XX/CC	79(65.8)	91(58.0)	47(35.1)	1.0(Ref.)	1.0(Ref.)
-12X or -12-12 /CA or AA	35(29.2)	41(26.1)	44(32.8)	1.02(0.59-1.75, 0.94)	2.11(1.19-3.74, 0.02)

The X defines the group of alleles in DG8S737 other than the allele of interest

Table 6

Association of genotypes of chromosome 8q24 markers with PC risk stratified by age at diagnosis(age at diagnosis > 60)

Genotype	No. of allele (%)			OR (95% CI, P value)	
	Control	SPC	FPC	SPC	FPC
DG8S737					
X/X	82(68.3)	96(60.8)	62(46.3)	1.0(Ref.)	1.0(Ref.)
X/-12 or -12/-12	38(31.7)	46(29.1)	54(40.3)	1.03(0.61-1.74, 0.99)	1.88(1.11-3.19, 0.03)
DG8S737/rs1447295					
XX/CC	79(65.8)	92(58.2)	47(35.1)	1.0(Ref.)	1.0(Ref.)
-12X or -12-12 /CA or AA	35(29.2)	43(27.2)	47(35.1)	1.05(0.62-1.81, 0.95)	2.25(1.28-3.98, 0.007)

The X defines the group of alleles in DG8S737 other than the allele of interest

以上より日本人家族性前立腺癌において 8q24 に存在する、2 つの遺伝子多型 (rs1447295, DG8S737) は前立腺癌リスクを増加することが分かり、前立腺癌発生および進展に関与する可能性を示した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

① Tatsuya Hamano,* Hiroshi Matsui,*, Yoshitaka Sekine, Nobuaki Ohtake, Seiji Nakata and Kazuhiro Suzuki. * Equal study contribution. Association of SNPrs1447295 and Microsatellite Marker DG8S737 With Familial Prostate Cancer and High Grade Disease. (査読有) J Urol 184(2): 2010, 738-42.

[学会発表] (計4件)

① 日本人前立腺癌における疾患関連遺伝子座 8q24 の検討-第2報- 濱野達也、松井博、福間裕二、岡本亘平、村松和道、大竹伸明、中田誠司、鈴木和浩 第47回日本癌治療学会学術集会 2009.10.24、パシフィコ横浜 (神奈川県)

② 日本人前立腺癌における疾患関連遺伝子座 8q24 の検討-第2報- 濱野達也、松井博、村松和道、福間裕二、大竹伸明、中田誠司、鈴木和浩 第97回日本泌尿器科学会総会 2009.4.16、岡山コンベンションセンター (岡山県)

③ 松井博、濱野達也、福間裕二、村松和道、大竹伸明、中田誠司、鈴木和浩 日本人前立腺癌における疾患関連遺伝子座 8q24 の検討 第46回日本癌治療学会学術集会、2008.10.31、名古屋国際会議場 (愛知県)

④ 松井博、濱野達也、福間裕二、村松和道、大竹伸明、中田誠司、鈴木和浩 日本人前立腺癌における疾患関連遺伝子座 8q24 の検討 第73回日本泌尿器科学会東部総会 2008.9.20、ホテル日航東京 (東京都)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松井 博 (MATSUI HIROSHI)
群馬大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：40450374

(2) 研究分担者

鈴木 和浩 (SUZUKI KAZUHIRO)
群馬大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：80312891