

機関番号：17601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20791114

研究課題名（和文） 前立腺癌と尿路上皮癌に関する遺伝子・環境相互作用の研究

研究課題名（英文） Interaction with genetics and environmental exposures with prostate cancer and urothelial cancer

研究代表者

月野 浩昌（TSUKINO HIROMASA）

宮崎大学・医学部・助教

研究者番号：60433059

研究成果の概要(和文): 前立腺癌になりやすい要因として確立したものはないが、動物性脂肪・赤身肉・乳製品の高摂取や野菜の低摂取などの食生活や男性ホルモンの量に影響を与えるさまざまな要因や酸化ストレスが考えられている。また近年では個人個人の疾患のかかりやすさが遺伝子レベルでの個体差 遺伝子多型により異なることが分かってきた。今回我々は酸化ストレスによる DNA 損傷の修復酵素である hOGG1 と XRCC1 の遺伝子多型と前立腺癌の発癌リスクについて検討した。前立腺癌患者 168 例と健常者 172 例について hOGG1 と XRCC1 遺伝子多型による前立腺発癌リスクをロジスティック回帰で分析した。しかし、hOGG1 及び XRCC1 の遺伝子多型と前立腺癌発症との関連性を認めなかった。

研究成果の概要(英文): Prostatic carcinogenesis is a complex, multistep, multifactorial process. Like many malignancies, this cancer is the result of interactions between genetic factors of the host and environmental factors. One of the proposed mechanisms involves oxidative DNA damage caused by reactive oxygen species (ROS). Base excision repair (BER) is a very important mechanism for repairing oxidative DNA damage. Human oxoguanine glycosylase 1 (hOGG1) and X-ray repair cross-complementing 1 (XRCC1) are enzyme genes of BER. We studied the effect of hOGG1 codon 326 and XRCC1 codon 399 on prostate cancer susceptibility in a case control study of 168 prostate cancer patients and 172 male controls, to determine whether this polymorphism is a biomarker for the risk of prostate cancer. We found no association between hOGG1 codon 326 or XRCC1 codon 399 polymorphisms and occurrence of prostate cancer in Japanese populations.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

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、環境、遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌は近年食生活の欧米化など生活

習慣の変化に伴い本邦において増加の一途をたどっている。また尿路上皮癌は喫煙や職業性の化学物質の暴露が原因のひとつとされている。多くの癌は一つの主病因によって発症するのではなく、喫煙、飲酒、食事、職業といった多数の環境要因と遺伝要因の相互作用の結果として発症することが分かってきた。近年、環境中発癌化学物質に対する個人の発癌リスクを、“薬剤代謝酵素の個体差（遺伝子多型）”という観点でとらえられた研究が報告されている。これまで我々は尿路上皮癌において芳香族アミンの主要代謝酵素である N-アセチルトランスフェラーゼ (NAT) の遺伝子多型、芳香族炭化水素の代謝酵素であるグルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) 分子種の M1、P1 の遺伝子多型が尿路上皮癌発生において重要な遺伝要因であることを報告してきた。また近年芳香族アミンの代謝酵素である UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) にも遺伝子多型が認められることが報告されている。そのほか発癌に関与する酸化要因 (iNOS, MPO)、抗酸化要因 (hOGG1, MnSOD, NQO1, GPX1)、DNA 修復酵素 (XRCC1, ERCC1, OGG1) や炎症に関連したサイトカイン (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-) にも遺伝子多型が認められることが報告されており発癌への関与が注目されている。一方で脂質や乳製品の摂取、喫煙、肥満などの環境要因は前立腺癌の発症と関連があることが報告されている。そこで今回、申請者は分子生物学の手法を疫学に導入した分子疫学という方法論を用い、多因子疾患である前立腺癌と尿路上皮癌発症の遺伝的要因（個体要因）とライフスタイル情報から得られた環境要因との関連性について研究を試みる。また前立腺癌や尿路上皮癌に対する癌化学療法の効果や副作用と遺伝的要因との関連についても研究を試みる。

2. 研究の目的

現在、様々な多型情報は蓄積されつつあるが、それらの因子の相互作用、重要度に関する因子分析はほとんど行われていない。申請者は、遺伝子多型データ、ライフスタイルデータをもとに前立腺癌と尿路上皮癌に関する発癌リスクモデルの構築を試みる。このモデルは個人の未来カルテの作成につながり、個人の行動変容の動機づけとなり、集団に対してはハイリスク集団のスクリーニングや個人差に関する科学的データを提示できる。また遺伝子多型と前立腺癌や尿路上皮癌の病理学的進達度や悪性度、再発、予後、癌化学療法の効果や副作用との関連を見出すことにより検査法、治療法に対するエビデンスに基づいた新たな知見が見出され、それらの違いを考慮に入れた診断や治療の個別化（オーダーメイド化）が可能になることが予想さ

れる。

3. 研究の方法

申請者は、従来と比較し大きくかつ詳細なライフスタイル情報を収集した DNA 検体を保存している。具体的には健常者 400 例、前立腺癌 300 例、尿路上皮癌 400 例の DNA 検体とライフスタイル情報、臨床情報を保持しており、検体採取は現在でも継続中である。これらの DNA 検体を用いて芳香族アミンの代謝に関わる代謝酵素 (UGT 等) や酸化要因 (iNOS, MPO)、抗酸化要因 (hOGG1, MnSOD, NQO1, GPX1)、DNA 修復酵素 (XRCC1, ERCC1, OGG1) や炎症に関連したサイトカイン (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-) の遺伝子多型の解析を行う。そして遺伝子多型とライフスタイル情報、また臨床情報である病理学的進達度や悪性度、再発、予後等の関連を統計学的に解析する。さらに前立腺癌に対する内分泌療法や進行性尿路上皮癌に対する癌化学療法の効果や副作用と薬剤代謝酵素の遺伝子多型との関連性についても統計学的に解析する。

4. 研究成果

【目的】 喫煙、食事、放射線、感染など様々な生活環境に伴って体内に酸化ストレスが発生します。酸化ストレスで生じる物質 8-hydroxyguanine は遺伝子変異をもたらし、DNA 鎖も切断し、発癌性のイニシエーション作用を有しているとされています。hOGG1 は 8-hydroxyguanine を除去する酵素であり、XRCC1 は DNA 修復を促進する機能があります。近年 hOGG1 と XRCC1 には遺伝子多型があることが報告され、*hOGG1* Ser 型は Cys 型より活性が高いことが分かっています。様々な臓器の発癌に hOGG1 と XRCC1 の遺伝子多型が関連する報告があり、今回我々は、*hOGG1* と *XRCC1* の遺伝子多型と前立腺癌の発癌感受性との関連性について検討した。

【対象と方法】 組織学的に診断された前立腺癌患者 168 例、健常者 172 例を対象とした。同意のとれた被験者の末梢白血球よりゲノム DNA を抽出し、*hOGG1* 及び *XRCC1* 遺伝子多型を PCR-RFLP 法によって分析した。統計解析はロジスティック回帰を用いた。

【結果・考察】 *hOGG1* Ser/Ser+Ser/Cys 型の割合は前立腺癌患者群 73.2%、健常者群 80.8% であった。*hOGG1* Cys 型の割合は前立腺癌患者群 26.8%、健常者群 19.2% であり、統計学的に有意な差は認められなかった (OR: 1.62, 95%CI: 0.97-2.73)。また、*XRCC1* Arg/Arg+Arg/Gln 型の割合は前立腺癌患者群 95.2%、健常者群 90.7% であった。*XRCC1* Gln/Gln 型の割合は前立腺癌患者群 4.8%、健常者群 9.3% であり、統計学的に有意な差は認められなかった (OR: 0.45, 95%CI: 0.18-1.14)。前立腺癌群で病理組織学的分化

度 well+moderately different 群と poorly different 群での *hOGG1 Ser/Ser+Ser/Cys* 型の割合は 73.5%と 74.5%であり、*hOGG1 Cys* 型の割合は 26.5%と 25.5%であった(OR:1.05, 95%CI: 0.50-2.20)。前立腺癌群で病理組織学的分化度 well+moderately different 群と poorly different 群での *XRCC1 Arg/Arg+Arg/Gln* 型の割合は 95.7%と 95.7%であり、*XRCC1 Gln/Gln* 型の割合は 4.3%と 4.3%であった(OR:1.40, 95%CI: 0.32-6.09)。今回の我々の研究結果は、*hOGG1* 及び *XRCC1* の遺伝子多型と前立腺癌発症との関連性を認めなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 8 件)

- 1) Ide H, Hatake K, Terado Y, Tsukino H, Okegawa T, Nutahara K, Higashihara E, Horie S. Serum level of macrophage colony-stimulating factor is increased in prostate cancer patients with bone metastasis. *Hum Cell*. 2008 Feb;21(1):1-6.
- 2) 長野正史、上村敏雄、月野浩昌、長田幸夫、小児原発性膀胱尿管逆流症の治療方針、西日本泌尿器科, 70:183-186,2008.
- 3) Hamasuna R, Imai H, Tsukino H, Jensen JS, Osada Y. Prevalence of Mycoplasma genitalium among female students in vocational schools in Japan. *Sex Transm Infect*. 2008 Aug;84(4):303-5.
- 4) Yokomizo A, Koga H, Shinohara N, Miyahara T, Machida N, Tsukino H, Uozumi J, Nishiyama K, Satoh F, Sakai H, Naito S. Skeletal-related events in urological cancer patients with bone metastasis: a multicenter study in Japan. *Int J Urol*. 2010 Apr;17(4):332-6.
- 5) Imai H, Nakao H, Shinohara H, Fujii Y, Tsukino H, Hamasuna R, Osada Y, Fukushima K, Inamori M, Ikenoue T, Katoh T. Population-based study of asymptomatic infection with Chlamydia trachomatis among female and male students. *Int J STD AIDS*. 2010 May;21(5):362-6.
- 6) 杉江悟、柴田憲彦、月野浩昌、上村敏雄、賀本敏行、f-TUL後に敗血症をきたし治療にエンドトキシン吸着療法を要した 1 例、西日本泌尿器科, 72:242-246,2010.
- 7) Hamasuna R and Tsukino H. Urethritis. *Urogenital infections*. Editon 2010. European Association of Urology. 2010; 777-803.
- 8) 月野浩昌、賀本敏行. PSA監視療法中の経過観察方法は？また、積極的治療開始基準について教えてください。前立腺癌診療。こんなときどうするQ&A。中外医学社。2010。227-230.

〔学会発表〕(計 15 件)

- 1) 月野浩昌、蓮井良浩、上別府豊治、鬼塚千衣、山内正倫、別納弘法、上村敏雄、分田裕順、長野正史、井上勝己、野瀬清孝、濱砂良一、長田幸夫：浸潤性膀胱癌に対する膀胱全摘除術の臨床的検討。第 96 回日本泌尿器科学会総会，2008.4.26，横浜。
- 2) 月野浩昌、向井尚一郎、片岡寛章、蓮井良浩：浸潤性膀胱癌症例における前立腺浸潤の臨床病理学的検討。第 46 回日本癌治療学会，2008.10.31，名古屋。
- 3) 月野浩昌：尿路変更術。第 24 回九州ストーマリハビリテーション研究会，2008.11.15，宮崎。
- 4) 月野浩昌、向井尚一郎、上村敏雄、分田裕順、蓮井良浩，膀胱小細胞癌の 1 例，日本泌尿器科学会福岡地方会第 283 回例会，2009.2.21，北九州。
- 5) 月野浩昌、鬼塚千衣、別納弘法、下村貴宏、向井尚一郎、上村敏雄、分田裕順、井上勝己、野瀬清孝、濱砂良一、蓮井良浩：

- 当院における腎盂尿管癌症例の臨床的検討. 第 97 回日本泌尿器科学会総会, 2009.4.16, 岡山.
- 6) 月野浩昌、山口秀樹、向井尚一郎、分田裕順、蓮井良浩、賀本敏行：悪性褐色細胞腫の 1 例. 日本泌尿器科学会福岡地方会第 284 回例会, 2009.7.4, 福岡.
- 7) 月野浩昌、向井尚一郎、分田裕順、蓮井良浩、賀本敏行：当院における腎盂尿管癌症例の膀胱内再発に関する臨床的検討. 第 47 回日本癌治療学会, 2009.10.22, 横浜.
- 8) 月野浩昌、蓮井良浩、鬼塚千衣、下村貴宏、向井尚一郎、上村敏雄、分田裕順、長野正史、井上勝己、野瀬清孝、賀本敏行：腎adenosarcomaの 1 例. 第 61 回日本泌尿器科学会西日本総会, 2009.11.7, 高松.
- 9) 月野浩昌、向井尚一郎、賀本敏行、竹原俊幸、前田幸志郎、小川修：悪性転化を伴った精巣腫瘍後腹膜リンパ節転移の 1 例. 日本泌尿器科学会福岡地方会第 285 回例会, 2010.2.6, 久留米.
- 10) 月野浩昌、永井崇敬、鬼塚千衣、下村貴宏、向井尚一郎、上村敏雄、分田裕順、長野正史、井上勝己、野瀬清孝、賀本敏行：当院における腎癌手術症例の臨床的検討. 第 98 回日本泌尿器科学会総会 2010.4.29, 盛岡.
- 11) 月野浩昌、鬼塚千衣、下村貴宏、向井尚一郎、賀本敏行：ホルモン抵抗性前立腺癌に対するドセタキセル療法の検討. 第 62 回日本泌尿器科学会西日本総会, 2010.11.5, 鹿児島.
- 12) 月野浩昌：宮崎県泌尿器科医療連携 (Miu-NET) におけるPSAパス. 第 160 回宮崎県泌尿器科医会, 2010.11.26, 宮崎
- 13) 月野浩昌：「Miu-NET」について. 第 161 回宮崎県泌尿器科医会, 2010.12.9, 宮崎

14) 月野浩昌、鬼塚千衣、下村貴宏、向井尚一郎、賀本敏行：ホルモン抵抗性前立腺癌に対するドセタキセル療法の検討. 第 26 回前立腺シンポジウム, 2010.12.12, 東京.

15) 月野浩昌：前立腺肥大症「がん」との関係は？治療は？. 市民公開講座, 2011.2.27, 宮崎

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者
月野 浩昌 (TSUKINO HIROMASA)
宮崎大学・医学部・助教
研究者番号：60433059

(2) 研究分担者

研究者番号：

(3) 連携研究者

研究者番号：