

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年3月31日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22501058

研究課題名(和文) エストロゲン関連遺伝子の遺伝子多型を加味した乳癌リスクモデルの構築に関する検討

研究課題名(英文) Effect of lifestyle and single nucleotide polymorphisms on breast cancer risk: A case-control study in Japanese women

研究代表者

土井原 博義 (DOIHARA HIROYOSHI)

岡山大学・岡山大学病院・教授

研究者番号：20263569

研究成果の概要(和文)：【背景】生活習慣や生殖・生理因子は乳癌リスクに影響を及ぼすことが明らかにされている。近年、遺伝子多型の網羅的解析の結果、数種のSNPsと乳癌リスクとの因果関係が示唆されている。【方法】症例対照研究を実施。症例(N=465)は乳癌患者、対象(N=455)は健常検診者。生活歴・ライフスタイルの調査は48項目からなる質問票を用いた。血液サンプルを用い、過去に報告された17SNPsをTaqMan assayにて解析。ロジスティック回帰分析にて年齢調整オッズ比、[95%信頼区間]を算出。【結果】調査期間は2010/12-2011/11。リスク増加因子は喫煙歴あり(OR:2.49, [95%CI:1.58-4.06])、リスク軽減因子は出産数(単位オッズ比0.83, [95%CI:0.73-0.94])、余暇の運動(0.70, [0.54-0.91])であった。SNP解析の結果、ESR1/6q25.1-rs2046210(1.30, [1.02-1.66])、ESR1/6q25.1-rs3757318(1.30, [1.01-1.67])、2q-rs4666451(1.86, [1.13-3.13])が乳癌リスクと関連する有意因子であった。Genotypeによる層別解析の結果、risk allele保持者(rs2046210, AA+AG; rs3757318, AA+AG)においても、余暇の運動、出産、授乳は乳癌罹患リスクを軽減させる傾向がみられた。【結語】日本人女性においてもESR1遺伝子に関連するSNPsが乳癌のリスクに関与していた。しかし、これらのrisk allele保持者でも、運動、出産、授乳によってリスクを軽減できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：[Background] Lifestyle, including diet and physical activity, and birth/breastfeeding history are known to affect the risk for breast cancer. A correlation between single nucleotide polymorphisms (SNPs) and breast cancer risk has also been suggested in some reports, but the gene-environment interaction with breast cancer risk has not been examined widely.[Methods] The subjects were 476 breast cancer patients and 528 controls who attended a health check and had no history of breast cancer. Lifestyle was examined using a questionnaire with 48 questions about diet, physical activity, smoking habits, alcohol intake, and birth/breastfeeding history, etc. Based on past reports, we analyzed 6 SNPs (TNRC9-rs3803662, LSP1/11q-rs3817198, MAP3K1-rs889312, 8q24-rs13281615, 5p12-rs981782, and TGFβ1-rs1800470) using blood samples, and calculated age-adjusted odds ratios in a multiple logistic regression analysis.

[Results] The study was performed from December 2010 to November 2011. Lifestyle factors (age-adjusted odds ratio, [95% confident interval]) found to have a significant correlation with development of breast cancer included BMI (1.041, [1.00 - 1.08]), smoking history (2.28, [1.45 - 3.65]), small number of births (1.18, [1.05 - 1.34]), no exercise during leisure time (1.36, [1.06 - 1.77]), low intake of green and yellow vegetables (1.69, [1.01 - 2.85]), and low intake of mushrooms (1.58, [1.05 - 2.39]). Stratified analysis based on menopause status showed that smoking history (1.85, [1.00 - 3.49]) and low intake of green and yellow vegetables (2.5, [1.03 - 5.88]) were significant risk factors before menopause, and that smoking history (2.28, [1.45 - 3.65]), low intake of green and yellow vegetables (2.24, [1.09 - 4.68]), no exercise during leisure time (1.67, [1.19 - 2.36]), small number of

births (1.49, [1.25 - 1.78]), and no breastfeeding history (1.03, [1.01 - 1.06]) were significant risk factors after menopause. The results of SNP analysis suggested that TNRC9-rs3803662 was a significant risk factor in women before menopause (2.29, [1.25 - 4.25]). However, in multivariate analysis including lifestyle factors and SNPs, only smoking history emerged as a significant risk factor in women before menopause. [Conclusion] A correlation between lifestyle and breast cancer risk was found in this study, consistent with previous findings. Lifestyle and environmental factors such as births and breastfeeding may be more important than SNPs as risk factors for breast cancer.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,300,000	390,000	1,690,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：腫瘍学・がん疫学・予防

キーワード：乳癌，遺伝子多型，エストロゲン受容体，リスク，症例対象研究

1. 研究開始当初の背景

(1) 乳癌発症のリスク因子に関するこれまでの知見：乳癌の罹患リスクの同定は、①乳癌の予防に関する領域 ②乳癌の検診に関する領域（高危険群の同定により、リスクに応じた効率的な検診システムの構築），などにおいて重要な研究課題であり、年々増加傾向にある乳癌死亡者数を減らすことを目的としている。これまでの疫学研究から、乳癌の罹患リスクに関連する因子が多数報告されている。乳癌罹患リスクとしてほぼ確実な因子は、年齢、人種、良性乳腺疾患（異型を伴う過形成病変）、乳癌家族歴、生活食習慣（運動、夜間勤務、アルコール、脂肪・肉類の摂取など）、女性ホルモン関連因子（初経年齢、閉経年齢、妊娠出産歴、授乳）、被爆等である。米国ではNCI (National Cancer Institute)により、乳癌のリスク因子から生涯乳癌リスクを推定するモデル化 (Gail model) が作成されており、これに基づきハイリスク群に対する乳癌予防や検診に関する臨床研究が精力的に行われている。乳癌罹患リスクには人種差が存在するため、同モデルを日本人女性にそ

のまま適応するのは不適切とされ、日本人女性の乳癌罹患リスクのモデル化構築に関する疫学研究が進行中である。

(2) 乳癌発症リスクと遺伝子に関するこれまでの知見：乳癌の発症には家族集積性が認められるため、乳癌罹患リスクには遺伝的要因が重要な役割を果たしていると考えられている。しかしながら、これまでに乳癌発症リスクに関連することが明確となった遺伝子はBRCA1とBRCA2のみで、これらによる全ての遺伝性乳癌の説明は不可能であるため、未知の関連遺伝子の存在が推察されている。遺伝子多型；SNP (Single Nucleotide Polymorphism) は表現形に影響を与え得る遺伝子の個性であり、近年疾病の罹患や薬物の代謝・感受性に影響を及ぼし得る因子として、精力的に研究がすすめられている。過去15年間、遺伝子多型と乳癌罹患に関する研究が主にSNP Arrayの手法を用いて網羅的に検討されてきた。これまでに報告された乳癌罹患に関連するSNPの存在部位は様々であるが、文献の詳細なレビューにより、エストロゲンの合成や代

謝に関わる遺伝子やDNAの修復にかかわる遺伝子、エストロゲン受容体遺伝子ESR1、エストロゲン合成酵素をencodeする遺伝子、あるいはIGF (Insulin Like Growth Factor)の遺伝子、細胞増殖のコントロールに関わる遺伝子としてFGFR2 (線維芽細胞成長因子受容体2) 遺伝子、TNRC9遺伝子、MAP3K1遺伝子、LSP1遺伝子、CASP8遺伝子、TGFB1遺伝子、ATM遺伝子などの関与が示唆されている。しかしながら、過去に日本人女性を対象とした遺伝子多型と乳癌罹患リスクに関する研究報告はない。遺伝子多型には人種差のあることが知られており、日本人女性における遺伝子多型と乳癌罹患リスクを明らかにすることは、今後の重要な研究課題である。

2. 研究の目的

現在、乳癌罹患リスクモデルの構築における重要な課題は、これまでに明らかになっているリスク因子に加え、遺伝子の多型性をリスク因子としてモデルに加えることに意義があるか否かの検証である。また、乳癌リスク因子と乳腺濃度との関連、乳腺濃度の乳癌罹患リスクの予測因子としての意義の検証することは、乳癌検診や予防方法の研究に直結する重要な研究課題である。

本研究の目的は、以下の2点である。

(1) 生活歴や生活習慣に関する詳細な調査と、マンモグラフィ濃度の測定を行い、乳癌リスク因子と乳腺濃度との関連性、乳腺濃度の乳癌罹患リスクの予測因子としての意義を明らかにする。

(2) エストロゲン合成酵素、エストロゲン受容体、IGF産生経路の遺伝子領域の遺伝子多型が、乳癌リスクに及ぼす寄与度を数値化し、特定領域の遺伝子多型を乳癌リスクモデルに組み込むことの有用性と妥当性について検証する。

3. 研究の方法

研究デザイン：症例対照研究

対象の集積：症例（乳癌罹患患者）は岡山大学病院、香川県立中央病院で集積。対照（乳癌非罹患患者、乳癌検診受診者）は水島協同病院、香川県立検診センター、矢掛町国民健康保険病院で集積。観察項目：説明と同意の後に、以下の観察項目に関する情報をえる。

取得情報は、参加施設単位で連結可能匿名化する。

- 乳癌のリスク因子に関する調査票（妊娠・出産歴、生活や食習慣に関する調査）
- マンモグラフィ所見（乳腺濃度）
- エストロゲン合成酵素、エストロゲン受容体、IGF産生経路の遺伝子領域の遺伝子多型（17SNPs）

評価項目

- 相対危険度
- 乳癌リスクを予測するロジスティック回帰モデルの構築（探索的）本研究課題の研究方法について、その具体的内容を簡潔に記述すること。

4. 研究成果

調査期間は2010/12-2011/11。リスク増加因子は喫煙歴あり (OR:2.49, [95%CI:1.58-4.06]), リスク軽減因子は出産数（単位オッズ比0.83, [95%CI: 0.73-0.94] ）、余暇の運動（0.70, [0.54-0.91]）であった。SNP解析の結果、ESR1/6q25.1-rs2046210 (1.30, [1.02-1.66]), ESR1/6q25.1-rs3757318 (1.30, [1.01-1.67]), 2q-rs4666451(1.86, [1.13-3.13])が乳癌リスクと関連する有意因子であった。Genotypeによる層別解析の結果、risk allele保持者 (rs2046210, AA +AG; rs3757318, AA +AG)においても、余暇の運動、出産、授乳は乳癌罹患リスクを軽減させる傾向がみられた。以上より、日本人女性においてもESR1遺伝子に関連するSNPsが乳癌のリスクに関与してい

た。しかし、これらのrisk allele保持者でも、運動、出産、授乳によってリスクを軽減できる可能性が示唆された。

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)

[学会発表] (計8件)

1. 元木崇之、乳癌リスク関連遺伝子多型, ESR1/6q25.1-rs2046210 と乳腺濃度との関連性解析、日本乳癌学会学術集会、2013年06月27日～2013年06月29日、浜松
2. 西山慶子、乳腺濃度と乳癌リスク：岡山・香川地域での case-control study、日本乳癌学会学術集会、2013年06月27日～2013年06月29日、浜松
3. 石部洋一、乳癌リスク関連遺伝子多型 ESR1/6q25.1-rs2046210, rs3757318 と乳癌患者の臨床像、日本乳癌学会学術集会、2013年06月27日～2013年06月29日、浜松
4. 溝尾妙子ライフスタイルと遺伝子多型が乳癌リスクに及ぼす影響：岡山・香川地域での case-control study、日本乳癌学会学術集会、2013年06月27日～2013年06月29日、浜松
5. 溝尾妙子、Effect of lifestyle and single nucleotide polymorphisms on breast cancer risk: A case-control study in Japanese women、SanAntonio Breast Cancer Symposium 2012、2012年12月04日～2012年12月09日、米国
6. 西山慶子、乳がん初期治療後のライフスタイルの変容に関する横断研究、日本乳癌学会学術集会、2012年06月28日～2012年06月30日、熊本
7. 石原節子、乳腺濃度を規定する因子、日本乳癌学会学術集会、2012年06月28日～2012年06月30日、熊本
8. 元木崇之、出産・授乳歴と乳腺濃度との関連、日本乳癌学会学術集会、2012年06月28日～2012年06月30日、熊本

6. 研究組織

(1)研究代表者

土井原 博義 (DOIHARA HIROYOSHI)
岡山大学・岡山大学病院・教授
研究者番号：20263569

(2)研究分担者

(3)連携研究者