

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 5月31日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22390306

研究課題名（和文） 網羅的ゲノム解析による前立腺癌バイオマーカーの探索

研究課題名（英文） Comprehensive genome analysis for prostate cancer biomarkers

研究代表者

中川 英刀 (NAKAGAWA HIDEWAKI)

独立行政法人理化学研究所・バイオマーカー探索・開発チーム・チームリーダー

研究者番号：50361621

研究成果の概要（和文）：2010年に発表したアジア人（日本人）で初の前立腺癌 GWAS (genome-wide association study) のデータを基本に、さらなる日本人・日系人のサンプルを加えて GWAS を行い、新規の4つの前立腺癌関連 SNP を同定した。IRX4 や GGCX などの新規の前立腺癌関連遺伝子の機能解析を行い、前立腺癌発生の新たな機序を解明した。16個の SNP を組み合わせて、日本人の前立腺癌のリスク診断モデルを開発し、その精度と再現性を確認した。

研究成果の概要（英文）：We performed follow-up Japanese GWAS (genome-wide association study) on additional Japanese DNA samples, and identified novel 4 loci associated with prostate cancer. The functional analysis of IRX4 and GGCX, which were identified by our GWAS, indicated novel mechanism of prostate carcinogenesis. We established a risk prediction model for Japanese prostate cancer and validated its consistency and accuracy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	6,600,000	1,980,000	8,580,000
2011年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
2012年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
総計	14,400,000	4,320,000	18,720,000

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、ゲノム、GWAS、SNP

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌は我が国においては、超高齢者社会の到来と食事などの西欧式生活様式の普及に伴い、近年急速に罹患数が増加傾向にある。PSA 検査といった検診の効率化や治療の個別化など前立腺癌の臨床をより効率的なものにしていくためには、前立腺癌の臨床の様々な段階で有用なバイオマーカーが必要となってくる。今日、ゲノム解析技術が飛躍的革新をしており、網羅的（ゲノム）解析に

がんを始め様々なヒトの病気の機序の解明やリスクの予測が可能になりつつある。

2. 研究の目的

本研究では、前立腺癌の臨床の各段階（リスク評価、診断、治療法選択）において有用なバイオマーカーを、ゲノムワイド SNP 関連解析 (GWAS) などの網羅的解析法を駆使して探索し、前立腺癌発生の分子メカニズムの解明およびその臨床的意義を確立することを目

的とする。

3. 研究の方法

前立腺癌患者群およびコントロール群の DNA において、高速大量タイピングシステムを使って、約 50 万個のゲノムワイド関連解析を行った。統計的に有意に前立腺癌と関連がある SNP を抽出し、さらなる日本人・日系人の前立腺癌とコントロール群の DNA について SNP 解析を行った。また、同定された前立腺癌関連 SNP について、その周辺の遺伝子との発現関連解析を行った。前立腺癌細胞株において、新規の前立腺癌関連遺伝子を強制発現または発現抑制を行い、その細胞増殖や細胞内部のシグナルの変化を計測した。

4. 研究成果

2010 年に発表したアジア人 (日本人) で初の前立腺癌の GWAS のデータを基本に、さらなる日本人・日系人のサンプルを加えて合計 19,000 人での GWAS を行い、新規の 4 つの前立腺癌関連 SNP を同定した。GWAS によって同定された IRX4 や GGCX などの新規の前立腺癌関連遺伝子の機能解析を行い、前立腺癌の新たな機序を解明した。IRX4 はビタミン D との関連が、GGCX はビタミン K との関連があり、前立腺癌と食事との関連の一端を証明したものである。さらには 16 個の日本人前立腺癌と関連する SNP を組み合わせて、日本人の前立腺癌のリスク診断モデルを開発し、その精度と再現性を確認した。

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 8 件)

1. Nakagawa H. Prostate cancer genomics by high-throughput technologies: genome-wide association study and sequencing analysis. *Endocr Relat Cancer* (2013) in press
2. Akamatsu S, Takahashi A, Takata R, Kubo M, Inoue T, Morizono T, Tsunoda T, Kamatani N, Haiman CA, Wan P, Chen GK, Le Marchand L, Kolonel LN, Henderson BE, Fujioka T, Habuchi T, Nakamura Y, Ogawa O, Nakagawa H. Reproducibility,

performance, and clinical utility of a genetic risk prediction model for prostate cancer in Japanese. *PLoS ONE* 7:e46454 (2012)

3. Cheng I, Chen GK, Nakagawa H, He J, Wan P, Laurie C, Shen J, Sheng X, Pooler LC, Crenshaw AT, Mirel DB, Takahashi A, Kubo K, Nakamura Y, Al Olama AA, Benlloch S, Donovan JL, Guy M, Hamdy FC, Kote-Jarai Z, Neal DE, Wilkens LR, Monroe KR, Stram DO, Muir K, Eeles RA, Easton DF, Kolonel LN, Henderson BE, Le Marchand L, Haiman CA. Evaluating genetic risk for prostate cancer among Japanese and Latinos. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21:2048-2058 (2012)
4. Akamatsu S, Takata R, Haiman CA, Takahashi A, Inoue T, Kubo M, Furihata M, Kamatani N, Inazawa J, Chen GK, Le Marchand L, Kolonel LN, Katoh T, Yamano Y, Yamakado M, Takahashi H, Yamada H, Egawa S, Fujioka T, Henderson BE, Habuchi T, Ogawa O, Nakamura Y, Nakagawa H. Common variants at *11q12*, *10q26* and *3p11.2* are associated with prostate cancer susceptibility in Japanese. *Nat Genet* 44: 426-429 (2012)
5. Nguyen HH, Takata R, Akamatsu S, Shigemizu D, Tsunoda T, Furihata M, Takahashi A, Kubo M, Kamatani N, Ogawa O, Fujioka T, Nakamura Y, Nakagawa H. IRX4 at *5p15* suppresses prostate cancer growth through the interaction with vitamin D receptor, conferring prostate cancer susceptibility. *Hum Mol Genet* 21:2076-2085 (2012)
6. Nakagawa H, Akamatsu S, Takata R, Takahashi A, Kubo M, and Nakamura Y.

Prostate cancer genomics, biology, and risk assessment through genome-wide association studies. *Cancer Sci* 103:607-613 (2012)

7. 中川英刀。前立腺癌 ゲノム解析による新規バイオマーカー探索。日本臨床増刊号 69(5),145-149 (2011)
8. 中川英刀。がんバイオマーカー研究開発の課題と現状。日本臨床 70(5), 743-748 (2012)

[学会発表] (計 11件)

1. Human Genome Variation and Complex Genome Analysis HGV2012 2012年9月7日 上海 “Prostate Cancer Genomics by Genome-wide Association Study”
2. 日英個別化医療ワークショップ 2012年2月14日 東京 “Prostate Cancer Genomics, Biology, and Risk Estimation through Genome-Wide Association Study”
3. 高松宮妃国際シンポジウム 2011年11月8-10日 東京 “Prostate Cancer Genomics by Genome-wide Association Study”
4. 第70回日本癌学会総会 2011年10月12-15日 名古屋 “A follow-up study of a GWAS identifies four novel prostate cancer susceptibility loci in the Japanese”
5. 第70回日本癌学会総会 2011年10月12-15日 名古屋 “Risk estimation model with multiple common genetic variants for Japanese prostate cancer”
6. 第70回日本癌学会総会 2011年10月12-15日 名古屋 “Identifying IRX4 at chromosome 5p15 as a novel tumor suppressor in prostate cancer”
7. The Cancer Post Genome-Wide Association Initiative NCI 2011年1月13日 Bethesda, USA “Functional

Analysis of the Prostate Cancer Loci Identified by GWAS -*MX3.1* and *8q24*- “

8. 10th Annual Meeting of East Asian Union of Human Genetics Societies 2010年10月9日 済南 “Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for prostate cancer in a Japanese population”
9. 第69回日本癌学会総会 2010年9月22-24日 大阪 “Functional variants in *MX3.1* Conferring Prostate Cancer Susceptibility by Down-regulating *MX3.1* Expression”
10. 第69回日本癌学会総会 2010年9月22-24日 大阪 “Genome-wide association study identifies multiple new susceptibility loci for prostate cancer in the Japanese population”
11. 第98回日本泌尿器科学会総会 2010年4月29日 盛岡 「前立腺癌のゲノミクス：ゲノム解析からの前立腺癌の理解」

[産業財産権]

○出願状況 (計 1件)

名称：一塩基多型に基づく前立腺癌の検査方法

発明者：中川英刀、久保充明、高橋篤、赤松秀輔、高田亮、小川修、中村祐輔

権利者：

種類：発明

番号：特願 2011-019051

出願年月日：2011/01/31

国内外の別：国内

[その他]

プレスリリース (2件)

1. 2012年10月5日 遺伝子多型を組み合わせた日本人のための前立腺がんリスク診断法を開発
2. 2012年2月24日 前立腺がんの発症に関わる4つの遺伝子多型を新たに発見

6. 研究組織

(1)研究代表者

中川 英刀 (NAKAGAWA HIDEWAKI)

独立行政法人理化学研究所・バイオマーカー探索・開発チーム・チームリーダー

研究者番号：50361621

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

久保 充明 (KUBO MICHIAKI)
独立行政法人理化学研究所・ゲノム医科学
研究センター・副センター長
研究者番号：30442958

降幡 睦夫 (FURIHATA MUTSUO)
高知大学・医学部・教授
研究者番号：10209158

高田 亮 (TAKATA RYO)
岩手医科大学・医学部・助教
研究者番号：00438467

小川 修 (Ogawa Osamu)
京都大学・医学部・教授
研究者番号：90260611