

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461955

研究課題名(和文) 遺伝子多型・血清バイオマーカーによるエストロゲン依存性乳癌罹患リスクモデルの構築

研究課題名(英文) Establishment of estrogen receptor positive breast cancer risk model consisting of genetic polymorphisms and serum biomarkers

研究代表者

吉本 信保 (YOSHIMOTO, Nobuyasu)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員

研究者番号：10551244

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本邦で罹患者数が増加している乳癌、特に女性ホルモンの刺激で増大するエストロゲンレセプター陽性乳癌の発症メカニズムの解明を試みた。我々は、近年さまざまな疾患にかかりやすい要因と報告されている、一塩基多型(SNP)に着目した。TNRC9 rs3803662のSNPがマンモグラフィの乳腺濃度に影響を与えること、CYP17A1 rs743572が血清テストステロンに影響を与えること、それぞれのSNPが乳癌の易罹患性に関与するメカニズムである可能性があることを示した。これら発症メカニズムの解明により、エストロゲンレセプター陽性乳癌の発症を減少させうる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We tried to reveal the occurring mechanism of estrogen receptor positive breast cancer that grow by female endocrine hormone. We pointed single nucleotide polymorphism (SNP), which are recently reported correlation with many kind of disease. We reported that TNRC9 rs3803662 affects to mammographic density, and CYP17A1 rs743572 affects to serum testosterone concentration, resulting in breast cancer high risk. We may reduce estrogen receptor positive breast cancer occurrence by revealing these mechanisms.

研究分野：エストロゲンレセプター陽性乳癌の発症メカニズムの解明

キーワード：エストロゲンレセプター陽性乳癌 一塩基多型 血清バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

(1) 国立がん研究センターがん対策情報室の統計によると、近年乳癌は日本人女性における臓器別癌罹患率の第1位であり、女性20人に1人が罹患すると言われている。欧米と異なり日本人女性においては40歳代に好発するのが特徴で、社会で重要な役割を担うlife stageにある女性が罹患することが多い。これら世代の女性の乳癌死による人的損失は国家的損失と考えられ、本邦における喫緊の課題である。

(2) 近年増加している乳癌のうち、大部分を女性ホルモン(エストロゲン)の刺激で増殖するエストロゲンレセプター(ER)陽性乳癌が占めることを我々は報告した(Yamashita H, Yoshimoto N, et al.)。乳癌の中でも特にER陽性乳癌への対策が急務と考えられる。このER陽性乳癌はタモキシフェンなどの抗エストロゲン薬で予防可能であることが米国で行われた臨床試験で示されている。現在ではタモキシフェンより副作用の少ないラロキシフェンにも予防効果が示されている。

	全乳癌	ER陽性
日本乳癌学会(2013)	64880	53886(83.1%)
当院(1982-1991)	230	142(61.7%)
当院(1992-2001)	487	355(72.9%)
当院(2002-2009)	951	776(81.6%)

(Yamashita H, Yoshimoto N, et al.)

(3) 効果的なER陽性乳癌の発症予防には、日本人女性における高リスク群を同定する必要がある。以前より生殖系の疫学因子が乳癌の易罹患性に関与していることは知られているが、近年遺伝因子である一塩基多型(SNP)やエストロゲンなどの血清因子がER陽性乳癌の発症リスクに影響していることが報告されている。われわれは前研究にてこれらから日本人女性におけるER陽性乳癌罹患高リスク群リスクモデルを構築した(Yoshimoto N, et al.)。

2. 研究の目的

(1) 新たな乳癌症例と健常者にて、前研究にて構築したリスクモデルのvalidation studyを目的とし、その過程でER陽性乳癌発症メカニズムの解明を試みる。

(2) SNPは人種差が多いことが知られている。欧米の大規模なgenome wide association studyで報告されているER陽性乳癌易罹患性に関係するSNPが、日本人女性に同様に応用できるかの検討を行う。またモデルの改良に有用なSNPがあるか統計学的に検討する。

(3) 血清バイオマーカーは前研究と同様に女性ホルモンであるエストラジオールなどの血清因子を測定し、モデルの改良に有用か検討する。

3. 研究の方法

(1) 対象症例は当院で新たに診断・治療を行ったER陽性乳癌500例と、検診異常などで当院を受診し乳癌でなかった健常者群200例とする。

(2) 疫学因子は、以前より乳癌の易罹患性に関係していることが知られている。我々は外来受診時に問診にて、年齢、身長、体重、初潮年齢、出産数、初産年齢、授乳歴、閉経年齢、乳癌家族歴、飲酒歴、喫煙歴などを収集している。これらのデータを統計学的に解析する。

(3) SNPは、欧米で行われた大規模なgenome wide association studyにてER陽性乳癌罹患と関係があると報告されている、2q35 rs13387042、16q12 rs3803662、FGFR2 rs1219648などの解析を日本人女性において行う。当研究室に設置してあるApplied Biosystems社FAST 7500 TaqMan PCRシステムにて、SNP解析用のプライマーであるTaqMan Genotyping Assayを用い解析を行う。

(4) 血清バイオマーカーは、エストラジオール、テストステロン、プロラクチン、insulin like growth factor-1(IGF-1)、IGF binding protein-3(IGFBP-3)が乳癌の易罹患性やマンモグラフィ濃度に関係していると報告されている。また前研究にてエストラジオールが通常の測定法では測定できない閉経後女性における微量域でもRIA法を用いて正確に測定できることを示している。対象症例にてこれらを測定する。

(5) これらデータを用いて、ER陽性乳癌発症メカニズムの解明を試みる。また、日本人女性におけるER陽性罹患高危険群同定モデルのvalidation study、改良を試みる。

4. 研究成果

今回の研究では新たな乳癌症例の検体を収集できたものの、健常者の検体が収集できず、既存の乳癌症例と健常者症例の検体を用いて、ER陽性乳癌発症メカニズムの解明を重点的に行った。

(1) 対象症例においてSNP14種類と血清因子(エストラジオール、テストステロン、プロラクチン、IGF-1、IGFBP-3)との相関をKruskal-Wallis testにて解析した。閉経前女性において、CYP17A1 rs743572の遺伝子型ごとに血清テストステロン濃度が有意に異なることが示された(AA: 0.308 +/- 0.180ng/ml, AG: 0.319 +/- 0.193 ng/ml, GG:

0.380 +/- 0.187ng/ml; p=0.016)。テストステロンがエストロゲンに変換される酵素の1つであるCYP17A1のSNPが乳癌の易罹患性に関与するメカニズムである可能性が示された。

CYP17A1 rs743572 の遺伝子型ごとの血清テストステロン濃度

AA	0.308 +/- 0.180 ng/ml	
AG	0.319 +/- 0.193 ng/ml	p=0.016
GG	0.380 +/- 0.187 ng/ml	

(2)対象症例においてSNP14種類とマンモグラフィ濃度の相関をKruskal-Wallis testにて解析した。前研究にてER陽性乳癌の易罹患性と関与していると示したTNRC rs3803662の遺伝子型ごとに、マンモグラフィ濃度が有意に異なることが示された(AA 49.35 +/- 18.43%, AG 48.43% +/- 20.45%, GG 44.12 +/- 18.41%, p=0.042)。このSNPがER陽性乳癌の易罹患性に関与するメカニズムである可能性が示された。この研究成果は米国の学会でも評価され、第50回米国臨床腫瘍学会でポスターハイライトセッションに採択された。また第2回日本乳癌学会トラベルグラントを受賞した。

TNRC rs3803662 の遺伝子型ごとのマンモグラフィ濃度

AA	49.35 +/- 18.43 %	
AG	48.43 +/- 20.45 %	p=0.042
GG	44.12 +/- 18.41 %	

(3)対象症例のデータを用いて、マンモグラフィ濃度を規定する重要な因子を同定するため、疫学因子・血清バイオマーカーからなるマンモグラフィ濃度予測モデルを統計学的に重回帰分析にて検討を行った。15の疫学因子、血清因子から採用されたものは、マンモグラフィ濃度 = -0.697(年齢) -1.797(BMI) +1.111(初潮年齢) -2.437(授乳回数) +3.018(飲酒歴) +0.045(IGF1) -6.908(IGFBP3) +122.7 となり、決定係数は0.391であった。また標準回帰係数は、年齢 -0.415, BMI -0.329, 初潮年齢 0.089, 授乳回数 -0.114, 飲酒歴 0.079, IGF1 0.122, IGFBP3 -0.138であった。これらの因子がマンモグラフィ濃度に大きな影響を与えており、乳癌の易罹患性に重要と考えられることを示した。

マンモグラフィ濃度予測モデルにおける重要な因子と標準回帰係数

年齢	-0.415
BMI	-0.329
初潮年齢	0.089
授乳回数	-0.114
飲酒歴	0.079
IGF1	0.122

(4)前研究で構築した日本人女性におけるER陽性乳癌罹患リスクモデルや、これらER陽性乳癌発症メカニズムの解明の試みをまとめ、日本外科学会のワークショップ「乳癌個別化治療を目指した新規診断法開発の最前線」で報告した。

(5)今後のこれらの成果をもとにER陽性乳癌の発症メカニズムの解明を継続する。また、統計学的手法を用いた「日本人女性におけるER陽性乳癌罹患リスクモデル」をより精度の高いものに改良する。このモデルで乳癌罹患高リスク群と同定された健康人に対しタモキシフェンなどの抗エストロゲン薬の投与を行い、その予防効果の検証を目標とする。

<引用文献>

Yamashita H, Iwase H, Toyama T, Takahashi S, Sugiura H, Yoshimoto N, Endo Y, Iwasa M, Fujii Y, Kobayashi S. Estrogen receptor positive breast cancer in Japanese women: trends in incidence, characteristics, and prognosis. *Ann Oncol* 22(6): 1318-25, 2011. (査読あり)

Yoshimoto N, Nishiyama T, Toyama T, Takahashi S, Shiraki N, Sugiura H, Endo Y, Iwasa M, Fujii Y, Yamashita H. Genetic and environmental predictors, endogenous hormones and growth factors, and risk of estrogen receptor-positive breast cancer in Japanese women. *Cancer Sci* 102(11): 2065-2072, 2011. (査読あり)

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 0 件)

〔学会発表〕(計 5 件)

吉本信保、疫学因子・血清因子からなるマンモグラフィ濃度予測モデルの改良～統計学的手法を用いた重要因子の同定～、第24回日本乳癌学会学術総会、2016年6月18日、東京ビッグサイト(東京都江東区)

吉本信保、遺伝因子を考慮したエストロゲンレセプター陽性乳癌高リスク群同定への個別化アプローチ、第116回日本外科学会学術総会、2016年4月14日、大阪国際会議場(大阪府大阪市)

吉本信保、TNRC rs3803662がマンモグラフィ濃度とエストロゲンレセプター陽性乳癌罹患リスクに与える影響、第23回日本乳癌学会学術総会、2015年7月2日、東京国際フォーラム(東京都中央区)

吉本信保、閉経前女性におけるエストロゲン合成酵素CYP17A1の一塩基多型rs743572が血清テストステロンに与える影響、第22

回日本乳癌学会学術集会、2014年7月11日、  
大阪国際会議場（大阪府大阪市）

Yoshimoto N, Association of the single  
nucleotide polymorphism TNRC rs3803662 on  
mammographic density and estrogen  
receptor positive breast cancer risk in  
Japanese women, The 50th ASCO annual  
meeting, 2014年6月2日、Chicago(USA)

〔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  
<http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/mammal.dir/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

吉本 信保 (YOSHIMOTO, Nobuyasu)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究  
員  
研究者番号：10551244

### (2) 研究分担者

遠藤 友美 (ENDO, Yumi)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師  
研究者番号：20566228

遠山 竜也 (TOYAMA, Tatsuya)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号：30315882