

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：13101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670716

研究課題名(和文) 遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC)における脳転移関連分子の同定

研究課題名(英文) Investigation of molecules related in brain metastasis in Hereditary Breast and Ovarian Cancer

研究代表者

関根 正幸(Sekine, Masayuki)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：70345502

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：上皮間葉転換誘導シグナル経路であるTGFBR2とCTNNB1について、BRCA変異陽性90人、変異陰性110人、健常女性170人を対象にSNP解析を行った結果、CTNNB1のexon3に位置するSNPでallele Tの頻度がBRCA群で有意に高かった($p=0.027$)。以上より、CTNNB1がBRCA変異陽性卵巣癌の脳転移に関与している可能性が示唆され、現在脳転移症例での解析を進めている。

研究成果の概要(英文)：We performed SNP analysis of TGFBR2 and CTNNB1 involved in signaling pathways of epithelial mesenchymal transition (EMT) in 90 ovarian cancer cases with BRCA mutation (BRCA+ cases), 110 cases without BRCA mutation (BRCA- cases) and 170 healthy women (Control). As a result, the frequency of allele T in BRCA+ cases was significantly higher than that of BRCA- cases in SNP located at exon3 of CTNNB1 ($p=0.027$). In conclusion, CTNNB1 appear to be related to brain metastasis of ovarian cancer with BRCA mutation. We plan to do further analysis of the gene in the cases with brain metastasis.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：婦人科腫瘍 遺伝性腫瘍

1. 研究開始当初の背景

近年のがん治療法の進歩により原発巣の制御はある程度まで可能となったが、転移の制御はまだまだ満足できる状況とはいえない。最近になってがん細胞の増殖と進展(運動, 浸潤, 転移)に関わる分子機構の解明が進み、増殖, 浸潤, 転移に関わる分子(たとえば増殖因子, シグナル伝達分子, 接着分子, matrix metalloproteinase, 血管新生因子など)が明らかになってきている。がんの伸展における遠隔転移の制御は、延命やQOLの改善を図るうえで最も重要な研究課題であり、特に新規抗がん剤(分子標的薬を含め)の開発を進めるうえで、がん転移の分子機構解明が大きく役立つものと思われる。一方、転移臓器が異なるとがん細胞と宿主側因子との相互反応は大きく異なり、がん細胞の持つ生物学的特性(多様性)だけでなく臓器内の微小環境条件も臓器ごとに異なることから、このメカニズム解明は転移に特異的な治療法開発につながると考える。

卵巣癌は早期発見が難しく非常に予後が悪く近年増加傾向にあり、新しい分子標的薬剤の開発が重要課題である。遺伝性家系での連鎖解析から原因遺伝子としてBRCA1、2が同定されており、我々はこれまでに遺伝性乳癌卵巣癌105家系を全国的に集積し、52家系にBRCA1(49.5%)、7家系にBRCA2(6.7%)の変異を検出している¹⁾。また、当科での卵巣癌320症例のうち脳転移7例(2.2%)でBRCA1遺伝子の変異解析を行い、脳転移7例中4例(57.1%)にて腫瘍組織におけるBRCA1異常の存在を確認した²⁾。卵巣癌脳転移症例でBRCA異常の頻度が高いことは、Rootら³⁾、Faluyら⁴⁾、Koulら⁵⁾も同様に報告しており、その分子生物学的メカニズムの解明が期待されている。BRCA変異乳がんはER、PgR、Her2の発現がないトリプルネガティブが多く、トリプルネガティブは骨転移が少ない一方で脳転移に関する最大の危険因子であることが知られている。これらの

疫学的事実から「脳転移の何らかのstepにBRCA遺伝子異常が関与している」と仮定することは妥当と考える。

2. 研究の目的

脳転移症例にBRCA変異が多いという疫学的結果を踏まえ、BRCA変異陽性の卵巣癌組織において、癌増殖/進展関連分子の変化を解析するのが本研究である。脳転移へのBRCA1、2遺伝子異常の関わりを解明することで遺伝性乳癌卵巣癌患者の予後を改善し、脳転移メカニズムの解明を通じて、遺伝性腫瘍のみならず腫瘍全般における基礎医学、臨床医学の発展に寄与することを目標とする。

3. 研究の方法

- (1) 当科で集積した遺伝性乳癌卵巣癌家系の家系調査を実施し、新たな卵巣癌患者発症の有無と、その予後、脳転移の有無を解析する。
- (2) BRCA変異を有する卵巣癌検体とBRCA変異を有さない卵巣癌検体での比較により、脳転移関連遺伝子を限定するために、BRCA1、2変異陽性患者90人(BRCA群)、BRCA1、2変異陰性患者110人(BRCA陰性群)、乳癌・卵巣癌を認めない健常女性170人(健常群)、計370人を対象に、ダイレクトシーケンスとSNP解析を用いてEMT誘導シグナル経路であるTGF-経路の主要遺伝子について遺伝子解析を行う。

4. 研究成果

昨年度は、当科で集積した遺伝性乳癌卵巣癌家系のうち12家系で家系調査を実施し、新たな卵巣癌患者発症の有無と、その予後、脳転移の有無を解析した。家系調査では、1例の卵巣癌発症を確認したが、既知の卵巣癌症例の予後解析も含めて、新たな脳転移症例を認めなかった。そこで、当科で治療した過

去 8 年 120 例の卵巣癌症例を予後調査し、卵巣癌の脳転移症例を 5 例確認した。漿液性腺癌が 2 例、類内膜腺癌が 2 例、明細胞腺癌が 1 例であり、家族歴を有する症例は認めなかった。卵巣癌の脳転移症例は脳転移後の予後が比較的長期（6 か月以上）の症例が多いことが明らかとなった。新規の脳転移症例を発掘し比較的多数の脳転移症例を対象として、本研究仮定の検証を行うことは困難な状況であったため、現時点で保有している BRCA 変異を有する卵巣癌検体と BRCA 変異を有さない卵巣癌検体での比較により、脳転移関連遺伝子を限定する方針とした。

がん転移は多段階のステップによって成立すると考えられており、その中で上皮系細胞が転移をきたす鍵となる上皮間葉転換 (Epithelial Mesenchymal Transition: EMT) に着目し解析を行った。EMT 誘導シグナル経路である TGF- 経路の主要遺伝子である TGFBR2 と CTNNB1 遺伝子の遺伝子変化が BRCA 変異陽性卵巣癌にて特異的变化を有しているかどうかについて、BRCA1、2 変異陽性患者 90 人 (BRCA 群)、BRCA1,2 変異陰性患者 110 人 (BRCA 陰性群)、乳癌・卵巣癌を認めない健常女性 170 人 (健常群)、計 370 人を対象に、ダイレクトシーケンスと SNP 解析を用いて TGFBR2 と CTNNB1 遺伝子の遺伝子変化を解析した結果、CTNNB1 の exon3 に位置するアミノ酸置換を伴う遺伝子変化にて、allele T の頻度が BRCA 群で 14.2% (27/190)、BRCA 陰性群で 7.8% (17/218)、健常女性で 9.5% (31/328) と、有意に BRCA 群での頻度が高いことが確認された ($p=0.027$)。以上の結果より、CTNNB1 遺伝子が BRCA 変異陽性卵巣癌症例での転移を引き起こす何らかのステップに関与しているのではないかと仮説に至り、現在脳転移症例での解析を行っている。

表 BRCA 関連卵巣癌の脳転移に関する報告

Author	BRCA1 mutation	BRCA2 mutation	No mutation
Sekine et.al. ²⁾	4	0	3
Root et.al. ³⁾	0	1	0
Faluyi et.al. ⁴⁾	2	0	2 not tested for BRCA1/2 1 not tested for BRCA2
Koul et.al. ⁵⁾	2	0	0

< 引用文献 >

1. Sekine M, et al. Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 and clinicopathologic analysis of ovarian cancer in 82 ovarian cancer families: two common founder mutations of BRCA1 in Japanese population. Clin Cancer Res. 2001 7(10):3144-50.
2. Sekine M, et al. Increased incidence of brain metastases in BRCA1-related ovarian cancers. J Obstet Gynaecol Res. 2013 39(1):292-6
3. Root K, Armaghany T. Solitary brain metastasis in a patient with ovarian cancer with BRCA2 mutation. J Clin Oncol 2012 30:e239-40.
4. Faluyi OO, Gourley C, Smyth JF, Faratian D, Williams AR, Rye T, Rye R, Stewart M, Mackean MJ. Higher incidence of isolated brain metastases in ovarian cancer patients with previous early breast cancer. Int J Gynecol Cancer 2010 20:1511-7.
5. Koul A, Loman N, Malander S, Borg A, Ridderheim M. Two BRCA1-positive epithelial ovarian tumors with metastases to the central nervous system: a case report. Gynecol Oncol 2001;80:399-402.

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2件)

1. 関根 正幸、榎本 隆之

【遺伝性乳癌卵巣癌のマネジメント】

わが国の BRCA 変異を伴う卵巣癌の現況
産科と婦人科 82 巻 6 号 Page605-610 2015
(査読なし)

2. 関根 正幸、榎本 隆之

遺伝性乳がん卵巣がん症候群(HBOC)と遺
伝カウンセリング HBOC における卵巣が
んの特異性と対応
日本遺伝カウンセリング学会誌 36 巻 1 号
Page33-37 2015 (査読なし)

[学会発表](計4件)

1. 関根正幸

遺伝性卵巣癌の Up to date
第 57 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
(招待講演) 2015/8/7-9 アイーナいわて
(岩手県盛岡市)

2. 関根正幸

遺伝性乳がん卵巣がん(HBOC: Hereditary
Breast and Ovarian Cancer)の基礎と臨床
第 708 回新潟医学会(招待講演)
2015/7/18 有壬記念館(新潟県新潟市)

3. 関根正幸

遺伝性乳癌・卵巣癌(HBOC)に関する最近
のトピックス
福井県産婦人科医師連合夏期臨床研修会
(招待講演) 2015/9/13 ユアーズホテル福
井(福井県福井市)

4. 関根正幸

遺伝性乳がん・卵巣がん症候群(HBOC)と
医療倫理
大阪産婦人科医会 第 14 回倫理講習会・
臨床セミナー(招待講演) 2016/4/16 ハー
トンホテル心斎橋(大阪府大阪市)

[図書](計1件)

1. 関根正幸、榎本隆之

産科婦人科疾患 最新の治療 2016-2018
南江堂 2016

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

関根 正幸 (SEKINE Masayuki)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号: 70345502

(2)研究分担者

榎本 隆之 (ENOMOTO Takayuki)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号: 90283754

(3)連携研究者

なし