

平成 21年 5月 14日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18591451
 研究課題名 (和文) 単塩基多型による食道癌発癌高リスク群の同定とテーラーメイド医療への応用
 研究課題名 (英文) Identification of single nucleotide polymorphisms that affect the esophageal carcinogenesis and clinical application for tailor-made medicine
 研究代表者
 森 隆弘 (MORI TAKAHIRO)
 東北大学・大学院医学系研究科・准教授
 研究者番号：00323030

研究成果の概要：

食道癌患者群500名以上と非患者群500名以上でアレル頻度の比較を検討するとともに、特定の遺伝多型を持つ患者群での食道癌の形態学的、病理学および病因解析による検索を行った。この結果、特定の遺伝子多型[AURKA169-A/A、あるいは AURKA91-T/T 多型と AURKA169-A/A 多型の組み合わせ]が食道癌患者において有意に多いことが認められた。更に前記2つの SNPs のうち、AURKA169-A/A 多型の食道癌患者は有意差を持って飲酒歴が少なかった ($p=0.031$)。また、Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析では、AURKA169-A/A 多型がハザード比 2.756 (95%CI, 1.209～6.280 ; $p=0.016$)を持って、食道癌死についての独立した危険因子である事が示された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,100,000	0	1,100,000
2007年度	800,000	240,000	1,040,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,700,000	480,000	3,180,000

研究分野：消化器外科

科研費の分科・細目：食道外科学

キーワード：食道癌、発癌感受性、単塩基多型、多因子発癌、予後

1. 研究開始当初の背景

ヒト悪性新生物の発症に関する研究は、遺伝

性疾患における癌抑制遺伝子や癌遺伝子の
 解明より始まったが、最近是一般の癌の発症

に關与する低浸透性な癌感受性關連遺伝子の研究へと進んできている。癌感受性關連遺伝子の特定は、その低浸透性によりヒトにおいては極めて困難である。我々は共同研究者である（日本大学大学院教授）永瀬浩喜博士らとともに彼等が皮膚癌の化学発癌モデルマウスにより特定した AURKA 遺伝子について、そのコーディングシーケンス中に存在する2つの機能的単塩基多型（SNPs）に注目し、ヒト食道癌発癌との關係を検討した。この研究は、一般の発癌に關係すると予想される低浸透性癌感受性遺伝子をモデルマウスから特定し、それを基に實際の発癌患者で検討する点でユニークである。

2. 研究の目的

これまでの結果より、この2つの機能的SNPsによるhaplotypeのAURKA蛋白のkinase活性レベルと食道癌発癌は統計学的に有意な相関が有る事が明らかとなった（Kimura TM, Mori T, et al; Cancer Research, May 1 2005）。本申請の研究においては、これら機能的SNPsと食道癌の予後、更に放射線療法と手術療法の選別（いわゆるテーラーメイド医療）の可能性を明らかにする。

3. 研究の方法

白血球の分離、genomic DNAの抽出は基地の方法によりキットを使用し行う。AURKA遺伝子のSNPsのhaplotypeの確定は、これまで通り、研究分担者の永瀬（日本大学大学院）が行う。これまではpyrosequence法によりgenotypeを決定し、更に2つの機能的SNPsがいずれもheterozygoteの場合はcloningおよびsequencingによりhaplotypeを決定してきたが、この方法に加え、同施設で購入したMASS ARRAYを使用し行う予定である。今後、MASS ARRAY、iPlexを使

用することによって、他の食道癌発癌感受性候補遺伝子のSNPsも同時に検討する事が可能である。本年度に購入した統計解析用ソフトにて多変量解析などにより、これら複数遺伝子のSNPsと食道癌発癌およびその予後との關係を検討する予定である。

4. 研究成果

AURKA 遺伝子 169 塩基(以下、AURKA169)の A/A 多型、あるいは 91 塩基(以下、AURKA91)の T/T 多型と AURKA169 の A/A 多型の組み合わせが食道がん患者において統計学的に有意に多いことが認められた (AURKA169-AA の GG に対する odds 比 2.32 (95%CI, 1.12 ~ 4.82, p=0.021)、AURKA91-TT/AURKA169-AA の 91-AA/169-GG に対する odds 比 2.54 (95%CI, 1.14~5.68, p=0.019))。更に悪性度の検討を Kaplan-Meier 法および Cox 比例ハザードによる多変量解析にて行った。Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析では、AURKA169 の A/A 多型が、臨床進行度や病理進行度と並び、ハザード比 2.756 (95%CI, 1.209~6.280; p=0.016)を持って、食道癌死についての独立した危険因子である事が示された。AURKA の 2 つの functional SNPs のうち、AURKA169 の A/A 多型の食道癌患者は統計学的有意差を持って飲酒歴が少なかった (p=0.031)。また、発症年齢について検討してみると、有意差をもって (Log Rank p=0.048) AURKA 169 塩基多型 A/A の群に若年発症の傾向が見られた。更に生活習慣など病因との検討を行った。その結果、飲酒歴との検討で統計学的有意差が認められた。すなわち、AURKA169 の A/A 多型の食道癌患者は統計学的有意差を持って飲酒歴が少なかった (p=0.031)。また、組織型との關係を検討してみると、AURKA91 の A/T または A/A 多型と扁平上皮癌、逆に言

例えば AURKA91T/T 多型と腺癌など非扁平上皮癌の相関を認めた (p=0.002)。

これまでの我々の分子生物学的解析 (*in vivo* kinase assay および *in vitro* kinase assay) の結果からは我々の検討している AURKA の 2 つの functional SNPs (AURKA91 と AURKA169) に伴うアミノ酸変異により生じる 4 種のタンパク質には下流蛋白のリン酸化能に差がある事を証明し、既に報告した (木村, 森, 永瀬ら; Two functional coding single nucleotide polymorphisms in STK15(Aurora-A) coordinately increase esophageal cancer risk. *Cancer Res.* 2005 65(9): 3548-54)。この結果、および上述した今回新たに得られた結果を基に推察すると、AURKA SNPs により飲酒により活性化される (比較的一般と考えられる) 食道癌化の pathway は AURKA 蛋白の高発現を来とし、近年開発された Aurora kinase inhibitor により高腫瘍効果を得る期待が高い。しかしながら、飲酒等を経ないで癌化し、しかも、より悪性度の強い傾向のある AURKA169A/A からの食道癌には、むしろ Aurora kinase inhibitor の効果は期待できないと予想される。

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 5 件)

1. 森 隆弘、木村 真、永瀬浩喜。AURKA の 2 つの non-synonymous SNPs と臨床病理学的特徴についての研究 ; Clinicopathological analyses of esophageal cancer and two non-synonymous SNPs of AURKA 学術フロンティア報告会。日本大学医学部 (板橋)。2008年11月30日。

2. Kimura Makoto, and Hiroki Nagase Two functional coding single nucleotide polymorphisms in AURKA and breast cancer risk The Second JCA-AACR Special Joint Conference July 14 -16, 2008 Awaji Yumebutai International Conference Center
3. M. Kimura, T. Mori, H. Nagase Haplotype of stk15 in esophageal cancer patients. 第 66 回日本癌学会総会 横浜 ワークショップ (English Workshop) 2007/11/04
4. M. Kimura, T. Mori, Nowak JN, Balmain A, H. Nagase. Cancer genetics study from mouse to human: cancer risk associated polymorphisms in the Aurora-A gene. 21st International Mouse Genome Conference Poster (English) Kyoto 2007/10/28-11/1
5. 森隆弘、永瀬浩喜、木村真、宮崎修吉、宮田剛、小野寺浩 AURKA 遺伝子の機能的単塩基多型の食道癌発癌への関与とその臨床的特徴 第 92 回日本消化器病学会総会 北九州 口演 2006/4/20

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森 隆弘 (MORI TAKAHIRO)
東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号 : 00323030

(2) 研究分担者

永瀬 浩喜 (NAGASE HIROKI)
日本大学・大学院総合科学研究科・教授
研究者番号 : 90322073

今井 高志 (IMAI TAKASHI)
独立行政法人放射線医学総合研究所・重粒子
医科学センター・プロジェクトリーダー
研究者番号 : 50183009

山田 章吾 (YAMADA SHOGO)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：60158194

(3) 連携研究者