

令和 4 年 4 月 25 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K10051

研究課題名(和文) 自己抗体を用いた前立腺がん新規バイオマーカーの探索

研究課題名(英文) Search for new biomarkers for prostate cancer using autoantibodies

研究代表者

加藤 貴彦 (Kato, Takahiko)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授

研究者番号：70169506

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：自己免疫疾患は、細胞内の様々な蛋白質-核酸複合体、蛋白質-複合体などに対する自己抗体の産生が特徴である。近年、腫瘍の新規診断マーカーとして、患者の血清に検出される自己抗体が注目されている。本研究では、前立腺がん発生への関与が推測されるDFS70、Ro52、Ro60、CENP-A、CENP-Bに対する血清中自己抗体、ライフスタイルデータ、食物摂取頻度調査データ、臨床病理学的データを統合し、症例対照研究(前立腺がん795例、健常者群957例)を実施した。CENP-Aに関しては、がん患者群で統計学的に有意に低い割合であったが、その他の自己抗体と前立腺がんとの間に関連は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年のアレルギー性疾患の増加は周知の事実であるが、自己免疫疾患もまた増加しつつある。最新のデータによれば、すべての自己免疫疾患を合わせると、心臓病、がんに次いで3番目に罹患者が多く、その症状の深刻さを考えると原因解明と予防対策が喫緊の課題となっている。最近の研究によれば、腫瘍の診断マーカーとしてがん患者の血清に検出される自己抗体が注目されており、予防医学的・臨床的に重要な特異的バイオマーカーとなる可能性が期待されている。本研究では、自己抗体のがん発症における予防・臨床的意義を明らかにする。

研究成果の概要(英文)：Autoimmune diseases are characterized by the production of autoantibodies to various intercellular protein-nucleic acid complexes, protein complexes. In recent years, autoantibodies detected in patient serum have attracted attention as a new diagnostic marker for cancer. In this study, we measured serum autoantibodies against DFS70, Ro52, Ro60, CENP-A, CENP-B, which are presumed to be involved in the development of prostate cancer, as well as life style data, food intake frequency survey data, and clinical pathology. We integrated the data and conducted case-control study (673 cases of prostate cancer, 957 cases of health control group). Regarding CENP-A, the proportion was significantly lower in the cancer patient group, but no association was found between other autoantibodies and prostate cancer.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：前立腺がん 自己抗体 セントロメア抗体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国において、前立腺がんの罹患率は全悪性腫瘍の第3位であり、男性においては第1位である(2015年)。粗死亡率は、人口10万に当たり1950年の0.2から2012年には18.2へ、粗罹患率も人口10万に当たり1975年に4.0であったものが、2013年には120.9と著しく増加している。年齢調整死亡率、年齢調整罹患率の上昇は、粗死亡率、粗罹患率の上昇ほどではないが、1950年以降2000年まで直線的に増加している。近年、年齢調整死亡率は横ばいであるが、人口10万人あたりの死亡率は毎年増加しており、2015年では約1万2千人が死亡している。これらのデータから、前立腺がんの死亡率、罹患率の上昇は人口の高齢化だけでは説明がつかない本質的なものだと考えられる。これまでに、前立腺がんの発生リスク要因として、動物性脂肪・赤身肉・乳製品の高摂取や野菜の低摂取、塩素系農薬、塩素系有機溶剤、PCBなどの化学物質が挙げられているが、いずれも結論を得るには至っていない。前立腺がん発生には、複数の遺伝的要因と複数の環境要因の多段階にわたる交互作用が関与する。

近年、腫瘍の新規診断マーカーとしてがん患者の血清に検出される自己抗体が注目されており、発生臓器や臨床症状との密接な関連も推測され、予防医学的・臨床的に重要な特異的バイオマーカーとなる可能性が期待されている。特に、乳がん患者群において、膠原病において高頻度で検出されるRo52、Ro60、Su/Argonaute2などの抗体が、高い頻度で検出されることが報告されている。本研究では、これらの報告に基づき前立腺がん発生に関わると推測される自己抗体の解析を行う。研究デザインとしては、「症例・対照研究」、「症例研究」を行う。対照群は、一般集団による対照者と比較し詳細な情報が得られる人間ドック受診者とした。

2. 研究の目的

免疫学的手法と疫学的手法を用い、前立腺がん発生に関連した自己抗体と環境・遺伝的要因との交互作用を解析し、血液レベルで検出できる新たな自己抗体早期診断・重症度バイオマーカーを発見することである。

3. 研究の方法

質問紙調査票、自己抗体により、環境要因の曝露状況と自己抗体の産生状態を明らかにし、前立腺がん発生リスク、臨床病理学的所見との関連を評価する。対象者は、東京都内病院の協力により得られた前立腺がん患者795症例、健常対照者(人間ドック受診者)957例である。

実施した研究項目は以下のとおりである。

- (1) がんとの関連が報告されている自己抗体の抗体値を分析する。具体的には、DFS70、Ro52、Ro60、CENP-A、CENP-Bに対する自己抗体値を分析する。
- (2) 食物摂取頻度調査票・ライフスタイル状況調査票から、体格、病歴、職業歴、運動習慣の情報を定量化する。食習慣は妥当性が検証された食物摂取頻度調査(国立がんセンター開発)を用いて把握する。また、臨床病理学的情報は医療機関から収集する。
- (3) 上記の研究結果から得られたデータを疫学的に解析し、前立腺がん発生・悪性度・進展を規定する新規自己抗体バイオマーカーを探索する。

4. 研究成果

前立腺がん症例群673例と健常者対照群957例のDFS70、Ro52、Ro60の自己抗体の分析を行った。がん症例に関しては、前立腺がんの組織悪性度の指標であるGleason分類と臨床病期診断に関するデータクリーニングを行い、健常対象者に関しては、食物摂取頻度調査データ、ライフスタイルデータと分析した自己抗体データとの統合を行った。

抗体の分析終了後、抗体作成者からの情報として、DFS70については測定方法に問題があることが明らかとなった。そのため、DFS70は解析から除外し、Ro52とRo60のみを用いて、症例・対照研究(平均年齢 症例群:66.4歳、対照群:59.5歳)を実施した。Ro52とRo60のいずれも、健常者の平均値+3SD以上を陽性と定義した。疫学解析の結果、Ro52とRo60のいずれも、がん症例群と対照群の陽性者割合に関し統計学的に有意な差は認められなかった。また、前立腺がんの悪性度を示すGleason分類によって、症例群をGleason score 6以下、7と8以上の3段階、あるいは6以下、7以上の2段階に分けて、Ro52とRo60との関連について疫学解析を行った。しかし、いずれの層化分類においても、自己抗体とGleason分類との間に統計学に有意な関連は認められなかった。

次に、前立腺がん症例群795例と健常者対照群957例を用いて、セントロメアに対する自己抗体であるCENP-AとCENP-Bに関する分析を行った。その結果、がん症例群ではCENP-Aは1例、CENP-Bは6例、一方、対照群ではCENP-Aは12例、CENP-Bは6例が陽性であり、CENP-Bについては統計学的に有意な差は認められなかったが、CENP-Aに関しては、がん患者群で統

計学的に有意に低い割合であった。セントロメア抗体は抗核抗体に分類され、陽性の場合、全身性強皮症との関連が報告されている。今回の結果は、がん症例群で少ないという結果であり、その意義と再現性の確認が必要である。

また、環境と免疫系という視点に立ち、アレルギーと自己免疫疾患に焦点を合わせ、疫学的視点から現在の科学的知見を整理・俯瞰した総説論文を発表した **(1)**。

<引用文献>

加藤 貴彦, 佐藤 実, 環境と免疫—アレルギー・自己免疫疾患:疫学研究を中心として—, 日本衛生学雑誌, 75, 1-12, 2020.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 加藤 貴彦, 佐藤 実	4. 巻 75
2. 論文標題 環境と免疫 アレルギー・自己免疫疾患：疫学研究を中心として	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本衛生学雑誌	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1265/jjh.20005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yuko Yamano, Takenori Yamauchi, Motoki Iwasaki, Takahiko Katoh
2. 発表標題 Exploring risk factors for prostate cancer: A cross sectional study
3. 学会等名 The 31st annual conference of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山内武紀, 山野優子, 岩崎基, 加藤貴彦
2. 発表標題 前立腺がんの症例対照研究に対する機械学習手法の適用,
3. 学会等名 日本産業衛生学会、産業保健AI研究会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------