

令和 6 年 4 月 28 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K18036

研究課題名（和文）代謝酵素の一塩基多型に着目した、化学予防が有効なER陽性乳癌発症予測モデルの構築

研究課題名（英文）Establishment of ER positive breast cancer risk model that can be prevented by chemoprevention focusing on single nucleotide polymorphisms of metabolism enzymes gene

研究代表者

吉本 信保（YOSHIMOTO, Nobuyasu）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・研究員

研究者番号：10551244

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本邦で特に増加しているエストロゲンレセプター陽性乳癌の化学予防を臨床応用するため、エストロゲンレセプター陽性乳癌発症高リスク群を同定しうるモデルの構築を目指した。遺伝因子である一塩基多型のうち、特にエストロゲンやテストステロンの代謝する遺伝子をコードする一塩基多型に注目し、研究を行い、有用となりうる遺伝子多型の同定を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、術後にホルモン療法をうけた252例のうち、2q35c rs13387042 AAを持つ症例では、AGまたはGGを持つ症例に比較して、無再発生存期間は有意に短く（ $p=0.0002$ ）、Hazard Ratioは有意に高かった（HR 7.30; 95%CI 1.73-21.00）であった。この結果を踏まえると、エストロゲンレセプター陽性乳癌の発症予防を実臨床に導入するには、単に疫学的に発症高リスクな群を選別するだけでなく、この遺伝子多型の表現型も加味して判断することが有用となる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：To achieving clinical application of chemical prevention of estrogen receptor positive breast cancer that is increasing in Japan, we aimed to construct of risk model that indicates estrogen receptor positive breast cancer. We pointed the single nucleotide polymorphism that codes genes of metabolize enzyme of estrogen or testosterone, and tried to identify useful single nucleotide polymorphism.

研究分野：乳癌外科

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 高リスク群 化学予防

1. 研究開始当初の背景

日本人女性における乳癌患者の罹患者数は年々増加し、現在臓器別の癌罹患率で第1位である。われわれは、その中で特にエストロゲンレセプター陽性乳癌が増加していることを見出し報告した。また、乳癌は他の癌腫に比べ比較的若年での発症が多く、家庭や職場で現役世代であることから、その人的・経済的損失も大きい。

エストロゲンレセプター陽性乳癌はタモキシフェンなどの抗エストロゲン剤にて化学予防可能であることが知られており、効率的に実臨床へ導入するには、エストロゲンレセプター陽性乳癌罹患高リスク群を同定することが望まれる。乳癌罹患高リスクモデルは、今までに妊娠歴・授乳歴など既存の疫学因子を用いたリスクモデルが知られている。われわれはこれら疫学因子に加え、遺伝因子である一塩基多型や、エストラジオールやテストステロンなどの血清因子を含めた新たなモデルを目指した。

その過程で、国などが行う「対策型」化学予防の実現には、医療経済の面から「エストロゲンレセプター陽性乳癌の高リスク」のみならず、「化学予防介入の効果が期待できる」集団を同定することが望ましいと考えた。

これまでの高リスク群同定のための一塩基多型の解析から、エストロゲンやテストステロンの代謝酵素をコードする遺伝子の一塩基多型が有用である可能性を見出したことから、特にこれら代謝酵素の遺伝子の一塩基多型を中心に解析を計画した。また、高精度のモデルを構築するために、マンモグラフィ濃度などとの相関の解析も行い、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も試みた。

2. 研究の目的

公的機関である国や地方自治体による「対策型予防」として上記発症予防を行うためには、医療コストをできるだけ抑えつつ死亡率の低下を達成することが望ましい。本邦の女性全員に薬剤による予防の介入を行うのは非効率的である。そこで、本邦の女性の中で「エストロゲンレセプター陽性乳癌発症リスクが高い、かつ、タモキシフェンなどの化学予防介入の効果が期待できる」対象を選別する必要がある。今研究課題の学術的「問い」への解を見出すため、「エストロゲンレセプター陽性乳癌発症リスクが高く、かつ化学予防介入の効果が期待できる群」を選別するリスク評価モデルを構築することを目的とした。

3. 研究の方法

前述の問を解析するため、一塩基多型解析、一塩基多型とホルモン療法の効果との相関についての解析、候補となる一塩基多型を決定し「エストロゲンレセプター陽性乳癌発症高リスクかつ化学予防介入の効果が期待できる群」を同定する評価するモデルの構築、を目指した。

対象は、当院で診断・治療を行ったエストロゲンレセプター陽性乳癌患者約700例、健常者は約280例、ともに資料を保存している症例とした。

各種解析の対象とした一塩基多型は、前研究で解析した CYP2C19 (rs4917623)のほか、下記表の CYP の一塩基多型とした。

rs ナンバー	局在する遺伝子	著者	掲載雑誌
rs28932604	CYP27B1	Jacobs ET, et al.	Cancer Res, 2013
rs35051736	CYP24A1	Jacobs ET, et al.	Cancer Res, 2013
rs700518	CYP19A1	Napoli N, et al.	Pharmacogenet genomics, 2015
rs2470890	CYP1A2	Bia X, et al.	Oncotarget, 2017

4. 研究成果

術後薬物療法としてホルモン療法を行った乳癌患者252例で検討をすると、2q35c rs13387042の AA vs AG+GG において、前者が無再発生存期間は有意に短く ($p=0.0002$)、HR は有意に高かった (HR 7.30; 95%CI 1.73-21.00, $p=0.0110$)。また、術後薬物療法としてタモキシフェンを内服した151例で検討すると、CYP2C19の SNP(rs4917623)の TT vs TC+CC において、前者が無再発生存期間が有意に短く ($p=0.0355$)、HR は高い傾向にあった (HR 2.76; 95%CI 0.99-7.42, $p=0.0528$)。

代謝酵素である CYP2C19 の一塩基多型(rs4917623)の遺伝子多型を解析することにより、術後タ

モキシフェン療法の効果が予測できると考えられた。今後、よりの確な術後薬物療法の選択につながる可能性がある。また、エストロゲンレセプター陽性乳癌化学予防における介入すべき対象を選別できる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yoshimoto N, Yanagi A, Takayama S, Sakamoto M, Tomoda K, Ishikawa K, Takura K, Kawate A, Takayama S, Yamashita M, Yamamoto S, Yokoyama K, Kani H	4. 巻 36
2. 論文標題 Timing and Duration of Axillary Lymph Node Swelling After COVID-19 Vaccination: Japanese Case Report and Literature Review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 1333-1336
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/invivo.12834	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 -
1. 著者名 Yoshimoto N, Yanagi A, Takayama S, Sakamoto M, Tomoda K, Ishikawa K, Kawate A, Takayama S, Yamashita M, Yamamoto S, Yokoyama K, Suzuki H, Kani H	4. 巻 36
2. 論文標題 Axillary Lymph Node Swelling After COVID-19 Booster Vaccination: Japanese Case Report and Literature Review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 1977-1981
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/invivo.12921	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 -
1. 著者名 YOSHIMOTO NOBUYASU, TAKAYAMA SATORU, SAKAMOTO MASAKI, ISHIKAWA KEN, KATADA TAKEYASU, KAWATE AKIFUMI, TAKURA KOHEI, TAKAYAMA SHORYU, YAMASHITA MASAKATSU, YAMAMOTO SHINYA, YOKOYAMA KIOTO, KANI HISANORI	4. 巻 1
2. 論文標題 COVID-19 Screening of Breast Cancer Patients During Treatment: A Single Center Experience in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Diagnosis & Prognosis	6. 最初と最後の頁 423 ~ 425
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/cdp.10056	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 -
1. 著者名 YOSHIMOTO NOBUYASU, TAKURA KOHEI, YANAGI AKEMI, TAKAYAMA SATORU, SAKAMOTO MASAKI, ISHIKAWA KEN, KATADA TAKEYASU, KAWATE AKIFUMI, TAKAYAMA SHORYU, YAMASHITA MASAKATSU, YAMAMOTO SHINYA, YOKOYAMA KIOTO, KANI HISANORI	4. 巻 36
2. 論文標題 Axillary Lymph Node Swelling Mimicking Breast Cancer Metastasis After COVID-19 Vaccination: A Japanese Case Report and Literature Review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 1041 ~ 1046
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/invivo.12800	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 -

1. 著者名 Takayama Shoryu, Takayama Satoru, Kani Hisanori, Tanaka Akimitu, Ishikawa Ken, Yoshimoto Nobuyasu	4. 巻 85
2. 論文標題 Retroperitoneal endoscopic median arcuate ligament incision with interventional radiology: a case report and literature review	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Annals of Medicine & Surgery	6. 最初と最後の頁 556 ~ 560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MS9.0000000000000243	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takayama Shoryu, Takayama Satoru, Kani Hisanori, Ishikawa Ken, Tomoda Keisuke, Yoshimoto Nobuyasu	4. 巻 102
2. 論文標題 Emergency laparoscopic trans-abdominal pre-peritoneal repair (TAPP) for irreducible inguinal hernia in Covid-19 patient: A case report and literature review	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Surgery Case Reports	6. 最初と最後の頁 107821 ~ 107821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijscr.2022.107821	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akechi Tatsuo, Momino Kanae, Katsuki Fujika, Yamashita Hiroko, Sugiura Hiroshi, Yoshimoto Nobuyasu, Wanifuchi-Endo Yumi, Toyama Tatsuya	4. 巻 51
2. 論文標題 Brief collaborative care intervention to reduce perceived unmet needs in highly distressed breast cancer patients: randomized controlled trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 244 ~ 251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyaa166	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 吉本信保、河井伸午、南盛一、高山悟、川手章史、高山昇龍、山本真也、横山希生人
2. 発表標題 乳癌患者における血液中遊離核酸の遺伝子解析
3. 学会等名 第30回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉本信保、川手章史、山本真也、高山悟
2. 発表標題 COVID-19 流行下における当院での乳癌診療の取り組み
3. 学会等名 第29回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉本信保、内藤明広
2. 発表標題 フルベストラント単剤治療後に逐次的にパルボシクリブを追加投与し治療が奏功した再発乳癌の1例
3. 学会等名 第32回日本内分泌外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nobuyasu Yoshimoto, Akihiro Naito, Nobuko Kawaguchi, Miwa Kato, Naoto Kondo, Yumi Wanifuchi-Endo, Tatsuya Toyama
2. 発表標題 The CYP2C19 rs4917623 single nucleotide polymorphism to predict tamoxifen efficacy in estrogen receptor-positive breast cancer patients.
3. 学会等名 2019 ASCO annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉本信保、内藤 明広、川口 暢子、加藤 美和、近藤 直人、鰐淵 友美、遠山 竜也
2. 発表標題 CYP2C19 rs4917623の一塩基多型は、エストロゲンレセプター陽性乳癌でのタモキシフェンの効果を予測しうる
3. 学会等名 第27回日本乳癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉本信保、河井伸午、野島萌、南盛一、高山悟、川手章史、高山昇龍、山本真也、横山希生人
2. 発表標題 乳癌患者の血液中遊離核酸におけるHER2とMYCのコピー数解析
3. 学会等名 第31回日本乳癌学会学術集会
4. 発表年 2023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