

機関番号：83907

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390179

研究課題名（和文）乳がん予防を目的としたCYP19遺伝子型と環境要因の交互作用の検討

研究課題名（英文）The relation between CYP19 haplotypes and breast cancer risk in Japanese women

研究代表者 広瀬 かおる（HIROSE KAORU）

愛知県衛生研究所・企画情報部・健康科学情報室長

研究者番号：00393124

研究成果の概要（和文）：わが国においても乳がんはすでに10年前から女性のがん罹患率のトップになっており、その増加傾向は特に閉経後女性で顕著である。そこで高危険群に対し効果的・効率的に予防対策を策定するための情報を得ることをめざし、遺伝的要因ならびに生活習慣要因について検討を行った。乳がんの危険因子として重要な血清ホルモンレベルへの関与が大きいことが示唆されるCYP19遺伝子上のハプロタイプブロックとの関連を症例・対照研究の手法により評価した。その結果、閉経後女性においてSNP25(rs2445768)多型が閉経後乳がん易罹患性に影響を及ぼす可能性が示唆される結果が得られた。

研究成果の概要（英文）：Incidence and death rates of breast cancer in Japan have increased markedly in recently years, especially among postmenopausal women. Many gene polymorphisms of enzymes potentially related to carcinogenesis have been examined for breast cancer risk. Aromatase is one of the key enzymes in estrogen biosynthesis and encoded by CYP19A1. To evaluate impact of CYP19A1 haplotypes on breast cancer risk, we conducted a case-control study. Some haplotypes in CYP19A1 would influence sex hormones levels, thus suggesting potential importance of CYP19A1 haplotypes on breast cancer risk.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	5,100,000	1,530,000	6,630,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：乳がん、ハプロタイプ、エストロゲン

1. 研究開始当初の背景

(1) 乳がんの危険因子としてエストロゲンが重要であるが、日本人女性において詳細に検討した報告は少ない。エストロゲン代謝に関与する遺伝子群の多型は、酵素の発現量や活性に影響し卵巣や末梢組織でのエストロゲン産生量に差が生じることが考えられる。

CYP19(aromatase P450)はアンドロステジオンからエストロンへ、またテストステロンからエストラジオールへの変換を触媒する酵素であり、*CYP17*とともにエストロゲン合成に重要な役割を果たしている。閉経後女性においては主として脂肪組織においてアンドロステジオンからエストロンが産生され、この卵巣外(末梢性)産生のエストロゲンが機能することになる。閉経後肥満女性では非肥満女性に比べ脂肪組織で産生される卵巣外エストロゲンが多く、その影響をうけて臨床癌への進展が促進されることが推察され、閉経後の肥満が重要な危険要因となっている。わが国においても乳がんはすでに10年前から女性のがん罹患率のトップになっており、その増加傾向は特に閉経後女性で顕著である。そこで高危険群に対し効果的・効率的に予防対策を策定するための情報を得ることをめざし調査研究を実施する。

(2) 複数の対立遺伝子で、それぞれについてどちらの親から受け継いだ遺伝子かで分けた時に片親由来の遺伝子の並びがハプロタイプとよばれるものである。染色体は、両親由来の2本1組で構成され、それぞれの遺伝子座の遺伝子(対立遺伝子)の組み合わせにより発現する形質が決定される。

ヒトゲノムの塩基配列は個人間で多様性があり、その一部は疾病発症リスクや薬剤に対する感受性などの個人差に関係すると考えられる。ゲノムの多様性を示す指標として

SNPs(一塩基多型)がある。4種類の塩基

(A, T, G, C)の組み合わせが、特定の場所で人によって異なっており塩基配列にいくつかの型があることが遺伝子多型とよばれるものである。染色体上で近隣に並んでいる遺伝子やSNPsは組み合わせとして親から子へ受け継がれるため、ハプロタイプと呼ばれるこの組み合わせを単位にして個人差を調べることが効率的である。ハプロタイプブロックを代表する多型マーカーであるtagSNPを用いることにより、より効率的なジェノタイピングを行うことが可能となる。

本研究においては*CYP19*遺伝子上のtagSNPよりハプロタイプブロックを決定し、ハプロタイプ別に乳がん発生・増殖に重要な役割を果たすエストロゲンレベルの差と乳がん易罹患性について検討する。

2. 研究の目的

エストロゲンは乳がんの危険因子として重要であり、その代謝に関与する遺伝子群の多型は、酵素の発現量や活性に影響し卵巣や末梢組織でのエストロゲン産生量に差が生じ乳がん罹患リスクに影響を及ぼすことが推察される。そこで閉経後女性において重要な役割を果たすアロマターゼをコードする*CYP19*遺伝子に焦点をあて、*CYP19*遺伝子型の閉経後女性における乳がん易罹患性への影響を検討する。さらに喫煙・飲酒、運動などの生活習慣との交互作用について検討する。

3. 研究の方法

(1) 愛知県がんセンター倫理審査委員会の承認を得て愛知県がんセンター中央病院外来初診患者を対象に調査票による生活習慣

調査および血液提供協力依頼・採血を実施する大規模病院疫学 (HERPACC) 研究の体制が確立している。本研究はこの HERPACC 研究のフレームワーク内において実施され、すでに収集・保存されている調査票および生体試料を活用して実施する。

(2) 閉経後非がん患者 (100 例) における血清のエストロン (E1), エストラジオール (E2), テストステロン (T), 性ホルモン結合グロブリン (SHBG) の測定を行う。

(3) 年齢・受診年・閉経状態をマッチさせた症例群 (698 例)・対照群 (1396 例) を選別し症例・対照研究の手法により乳がん罹患リスクに与える影響を推定する。

4. 研究成果

(1) *CYP19* 遺伝子の tag SNP となる *CYP19* 遺伝子多型を検討した。閉経後非がん患者 100 例の生体試料を用い HapMap プロジェクトに基づき tagSNP となる 25 の *CYP19* 遺伝子多型を TaqMan 法により遺伝子解析を実施、血清ホルモンレベルへの関与が大きいことが示唆されるハプロタイプ (Block1~Block7) を同定した。

(2) 非がん患者群における血清ホルモンの測定結果より、初潮年齢が早かった人ほど E1、T レベルが高く、出産未経験者では血清 T レベルが高い傾向であった。さらにボディマスインデックス (BMI) が大きい人ほど血清 SHBG 濃度は低く強い関連があることが明らかになった。飲酒・運動習慣については血清ホルモンレベルとの関連は認められなかった。

(3) 同定済みの血清ホルモンレベルへの関与が大きいことが示唆されるハプロタイプブロックとの関連を検討するため症例群・対照群を選別し、両群の SNP1(rs12148604)、SNP24(rs752760)、SNP25(rs2445768) の遺伝子多型を TaqMan 法により決定した。閉経

前女性では関連はみとめられなかった。閉経後女性において SNP25 の AA タイプ群を 1.0 とすると AC 及び CC タイプ群の年齢調整オッズ比 (95% 信頼区間) はそれぞれ 0.94(0.69-1.28)、0.86(0.60-1.24) であった。

(4) さらに、BMI が 25 未満、25 以上の 2 群に層別化を行った解析では BMI25 以上の肥満群で SNP25 の影響が顕著であった。

(5) これまでに乳がんの危険因子として報告されている生殖歴関連要因などについて日本人女性におけるホルモンレベルで確認することができた。また、*CYP19* 遺伝子上のハプロタイプブロック (SNP25) が閉経後乳がん易罹患性に影響を及ぼす可能性が示唆される結果が得られ、日本人女性における高危険群同定に有用な情報となり得ると考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 18 件)

① Kawase T., Matsuo K., Suzuki T., Hirose K., Hosono S., Watanabe M., Inagaki M., Iwata H., Tanaka H., Tajima K. Association between vitamin D and calcium intake and breast cancer risk according to menopausal status and receptor status in Japan. *Cancer Sci.*, 101(5):1234-1240, 2010. (査読有)

② Hosono S., Kawase T., Matsuo K., Watanabe M., Kajiyama H., Hirose K., Suzuki T., Kidokoro K., Ito H., Nakanishi T., Yatabe Y., Hamajima N., Kikkawa F., Tajima K., Tanaka H. HLA-A alleles and the risk of cervical squamous cell carcinoma in Japanese women. *J Epidemiology*, 20(4):295-301, 2010. (査読有)

③ Hosono S., Matsuo K., Kajiyama H., Hirose K., Suzuki T., Kawase T., Kidokoro K., Nakanishi T., Hamajima N., Kikkawa F., Tajima K., Tanaka H. Association between dietary calcium and vitamin D intake and cervical carcinogenesis among Japanese women. *Eur J Clin Nutr.*, 64(4):400-409, 2010. (査読有)

④ Kidokoro K., Ino K., Hirose K., Kajiyama H., Hosono S., Suzuki T., Kawase T., Hiraki A., Hamajima N., Tanaka H., Tajima K., Kikkawa F., Matsuo K. Association between *CYP19A1* polymorphisms and sex hormones in postmenopausal Japanese women. *J Hum Genetics*, 54:78-85, 2009. (査読有)

⑤ Suzuki T., Matsuo K., Tsunoda N., Hirose K., Hiraki A., Kawase T., Yamashita T., Iwata H., Tanaka H., Tajima K. Effect of soybean on breast cancer according to receptor status: a case-control study in Japan. *Int J Cancer*, 123(7):1674-1680, 2008. (査読有)

⑥ Hosono S., Matsuo K., Kajiyama H., Hirose K., Suzuki T., Hiraki A., Kawase T., Kidokoro K., Nakanishi T., Hamajima N., Kikkawa F., Tajima K., Tanaka H. Reduced risk of endometrial cancer from alcohol drinking in Japan. *Cancer Sci*, 99:1195-1201, 2008. (査読有)

⑦ Matsuo K., Hiraki A., Ito H., Kosaka T., Suzuki T., Hirose K., Wakai K., Yatabe Y., Mitsudomi T., Tajima K. Soy consumption reduces the risk of non-small cell lung cancers with epidermal growth factor receptor mutations among Japanese. *Cancer Sci*, 99:1202-1208, 2008. (査読有)

⑧ Suzuki T., Matsuo K., Hirose K., Hiraki A., Kawase T., Watanabe M., Yamashita T.,

Yatabe Y., Iwata H., Tajima K. One-carbon metabolism-related gene polymorphisms and risk of breast cancer. *Carcinogenesis*, 29:356-362, 2008. (査読有)

[学会発表] (計 18 件)

① 細野覚代他. 日本人女性におけるDNA修復遺伝子多型と子宮体がんリスクとの関連. 第21回日本疫学会学術総会. 2011年1月22日. 札幌市.

② 細野覚代他. 日本人におけるCYP19A1遺伝子多型と閉経後子宮内膜癌リスクとの関連. 第69回日本癌学会学術総会. 2010年9月23日. 大阪市.

③ 広瀬かおる他. 日本人閉経後女性における生殖歴関連要因および身体要因と血清ホルモンレベルとの関連. 第68回日本癌学会学術総会. 2009年10月3日. 横浜市.

④ 川瀬孝和他. 日本人女性における飲酒と乳がん発症との関連. 第68回日本癌学会学術総会. 2009年10月3日. 横浜市.

⑤ 細野覚代他. 日本人女性におけるBody Mass Indexの変化と子宮内膜癌リスクについての検討. 第68回日本癌学会学術総会. 2009年10月3日. 横浜市.

⑥ 広瀬かおる他. 日本人閉経後女性における身体特性・生活習慣およびその介入の女性ホルモンレベルに与える影響. 第19回日本疫学会学術総会. 2009年1月23日. 金沢市.

⑦ 城所久美子他. 愛知県がんセンターにおける大規模病院疫学研究参加非がん女性における初潮年齢の推移の検討. 第19回日本疫学会学術総会. 2009年1月23日. 金沢市.

⑧ 細野覚代他. 日本人女性における食事

からのカルシウム、ビタミンD摂取と子宮頸がんリスクとの関連. 第19回日本疫学会学術総会. 2009年1月23日. 金沢市.

⑨ 松尾恵太郎他. 初経年齢の乳がん罹患リスクへの影響は、HER2・ホルモン受容体発現の有無によって異なる. 第67回日本癌学会学術総会. 2008年10月30日. 名古屋市.

⑩ 細野覚代他. 日本人における Human-Leukocyte-Antigen-Aアレルと子宮頸がんリスクとの関連. 第67回日本癌学会学術総会. 2008年10月30日. 名古屋市

⑪ 城所久美子他. 閉経後女性の血清ホルモン濃度と生活習慣、*CYP19A1*の遺伝子多型の関連. 第67回日本癌学会学術総会. 2008年10月29日. 名古屋市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

広瀬 かおる (HIROSE KAORU)

愛知県衛生研究所・企画情報部・健康科学
情報室長

研究者番号：00393124

(2) 連携研究者

松尾 恵太郎 (Matsuo Keitaro)

愛知県がんセンター研究所・疫学・予防
部・室長

研究者番号：80393122