

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03739

研究課題名(和文) 乳癌罹患リスク低減に向けた遺伝子多型、生活習慣、血漿メタボロームの統合解析

研究課題名(英文) Integrated analysis of genetic polymorphisms, lifestyle and plasma metabolomics for breast cancer morbidity risk reduction

研究代表者

石田 孝宣 (Ishida, Takanori)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：00292318

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：早期乳癌患者616症例の血漿検体から代謝物を抽出し、最大630の代謝物を解析可能なMxP Quant 500キットと高感度装置を用いて質量分析法により代謝物を同定・定量するメタボローム解析を行った。症例群において臨床データを考慮に入れた解析を行うとともに、東北メディカル・メガバンク計画のコホート調査参加者のうちMxP Quant 500キットと高感度装置を用いてメタボローム解析を行った対象者をコントロール群として、症例群において特異的に変化している代謝物の検討を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳癌死亡数を減らすために、各個人の乳癌罹患リスクを的確に評価しそのリスクを低減することおよび乳癌を早期に発見して根治することは極めて重要である。日本人女性における乳癌罹患リスクに関わるゲノムや血漿メタボロームの大規模な研究結果がまだ不十分であり、それらと生活身体情報、乳癌罹患の有無の大規模な統合解析は報告されていない。本研究は日本人女性が自分の血漿メタボローム情報をもとに乳癌罹患リスクを低減するために個々の生活習慣をどのように改善すればよいかを知り、その効果を血漿メタボローム変化で知る個別化予防の構築を目指すものである。

研究成果の概要(英文)：Metabolomics analysis was performed by extracting metabolites from plasma samples of 616 patients with early-stage breast cancer and identifying and quantifying metabolites by mass spectrometry using the MxP Quant 500 kit and a high-sensitivity instrument capable of analysing up to 630 metabolites. The analysis took into account clinical data in the case groups. Among the cohort study participants of the Tohoku Medical Megabank Project, the subjects whose metabolomes were analysed using the MxP Quant 500 kit and high-sensitivity instrument were used as a control group, and metabolites that were specifically altered in the case group were examined.

研究分野：乳癌

キーワード：乳癌 メタボローム 個別化予防

## 1. 研究開始当初の背景

近年、細胞増殖やがん免疫のメカニズムに基づいた新規抗腫瘍薬が数々開発されているが、日本人女性の乳癌の罹患数と死亡数は増加の一方で、未だ遠隔転移をきたした乳癌の根治は困難である。そのため、乳癌死亡数を減らすために、各個人の乳癌罹患リスクを的確に評価し、そのリスクを低減することおよび乳癌を早期に発見して根治することは、極めて重要である。乳癌発症予防を主眼に、これまで多くの疫学研究によって乳癌罹患に関わるリスクが探索された。罹患に関わる因子として、飲酒、喫煙、生下時の体重、肥満、成長期の高身長、初経年齢、閉経年齢、出産経験、初産年齢、授乳経験、運動不足、高線量被曝、乳癌家族歴、閉経後のエストロゲン＋黄体ホルモン併用ホルモン補充療法、糖尿病が明らかになっている。しかし、これらの因子を知ったとしても対策できることは限られ、自分がもともとどれほどの乳癌罹患リスクがあり、何に重点をおいて生活習慣を改善すべきかわからないため、発症予防につなげるのは容易ではない。

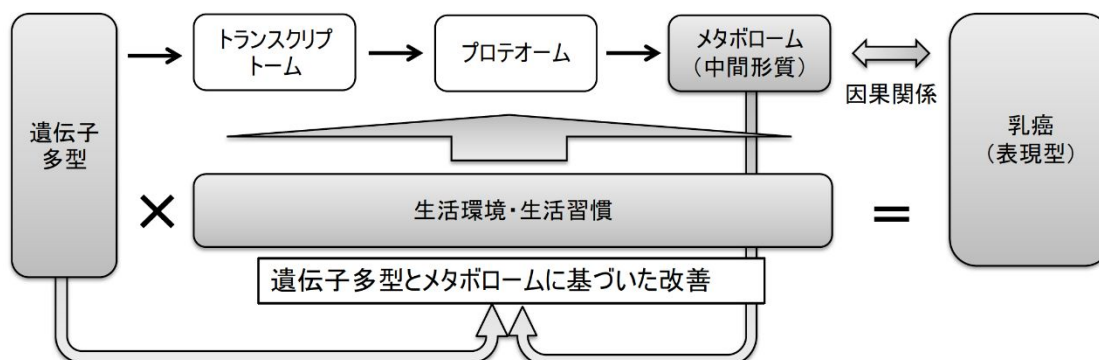
1990年代に *BRCA1* および *BRCA2* 遺伝子変異が乳癌と卵巣癌の発症に関係していることがわかり、予防的に乳房や卵巣を切除することで発症を予防できることが明らかになった。さらに全ゲノム関連解析 (Genome-Wide Association Study; GWAS) が盛んになってきた2007年以降に、乳癌の発症と関連する一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms; SNPs) の探索が行われるようになり、乳癌の罹患リスクと関連のあるバリエーションが報告された。

しかし、これらのバリエーションを保持していたとしても、*BRCA1* および *BRCA2* 遺伝子変異のように高率に乳癌を発症するわけではなく、その情報をもとにリスク低減乳房切除術や頻回のサーベイランスを行う根拠は乏しく対応は難しい。

乳癌罹患率について、米国在住日系人女性は日本在住日本人女性よりも高く、米国在住白人女性よりは低いという事実は、乳癌罹患リスクを評価するには遺伝因子だけでなく環境因子を合わせて考えなければならないことを示している。しかし、多数の罹患者と非罹患者について、ゲノム情報と生活情報を網羅的に解析するのは容易くなく、両者の影響を包括的に反映した生命情報の利用が望まれる。血漿メタボロームは、遺伝・環境要因が疾患等の表現型に与える影響を評価する上で有用である。欧州10ヶ国のコホート検体を用いた血漿メタボロームの結果によると、登録時に血液検体が保存された246,000人の女性のうち、2年以上経過後に乳癌を発症した1,624人とコントロール1,624人の血漿メタボロームが比較され、乳癌の罹患について、1つの代謝物が正の相関、7つの代謝物が負の相関を示した (BMC Med. 2019 Sep 24;17(1):178)。古典的な疫学研究から、近年の大規模ゲノム・オミックス研究によって、乳癌罹患リスクについて大規模解析による信頼度の高いデータが得られるようになった。今後は日本人女性において、実際に乳癌罹患リスクの低減につなげるための発展的研究が求められる。

## 2. 研究の目的

本研究において、「乳癌 (表現型)」は「遺伝子多型」と「生活環境・生活習慣」の影響を受け、代謝の下流にある「血漿メタボローム (中間形質)」と乳癌罹患は因果関係にあると仮定し、「生活環境・生活習慣」を改善することで乳癌罹患リスク低減につなげることを目的とする。そのために、早期乳癌患者の血漿検体を用いたメタボローム解析により網羅的に代謝物の状態を調べ、日本人乳癌患者において特異的に変化する代謝物を検索し、乳癌の発症予防および早期発見につながるバイオマーカーの探索を行う。これにより、日本人女性が自分の血漿メタボローム情報をもとに、乳癌罹患リスクを低減するために生活習慣をどのように改善すればよいかを知り、その効果を血漿メタボローム変化で知る個別化予防の構築を目指す。



### 3. 研究の方法

東北大学東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) は、いわて東北メディカル・メガバンク機構 (IMM) とともに一般住民を対象にした計 15 万 7 千人のゲノムコホート調査を行っており、参加者から採取した生体試料のゲノム・オミックス解析結果と生活調査情報が紐付け可能である。メタボローム解析は、NMR、GC-MS、LC-MS の 3 法が用いられている。標的メタボローム解析法の MxP<sup>®</sup> Quant 500 Kit を用いた LC-MS 解析 (最大 630 代謝物) は、成人女性約 3,000 人の解析に行われる見込みであり、本研究におけるコントロール群は MxP<sup>®</sup> Quant 500 Kit と高感度装置を用いて解析した対象者とする。

また東北大学病院では、全患者を対象に病院バイオバンク登録を進めている (「東北大学病院個別化医療センターバイオバンク部門 (倫理委員会承認: 2017-1-346)」)。バイオバンクに登録している早期乳癌患者の血漿検体から代謝物を抽出し、MxP<sup>®</sup> Quant 500 キットと高感度装置を用いて質量分析法により代謝物を同定・定量するメタボローム解析を行う。メタボローム解析にて大きく変動している検体について、血漿検体からタンパク質を抽出しペプチドに分解した後、質量分析装置で分析し、各種タンパク質やその修飾状態を同定するプロテオーム解析を試みる。プロテオーム解析の対象となるのは全体の最大でも 20% 程度と考えられる。これら症例群において、東北大学病院の電子カルテより年齢、病歴、画像所見、病理所見、服薬情報を抽出し、乳癌の組織型および進行度、服薬情報を考慮に入れた解析を行う。

両群の解析ともに、東北大学未来型医療創成センター (INGEM) において ToMMo の設備を活用して行う。

### 4. 研究成果

東北大学病院の病院バイオバンクに登録し、2018 年 12 月以降に血漿検体が保存されている乳癌患者を対象とし、両側乳癌、特殊型乳癌、重複癌などを除いた。当初の想定よりも検体の集積に時間がかかり、可能な限り多くの症例で解析を行うために研究期間を延長し、2023 年 9 月までに早期乳癌に対して手術を施行した 616 症例を解析対象とした。対象患者の血漿検体から代謝物を抽出し、最大 630 の代謝物を解析可能な MxP<sup>®</sup> Quant 500 キットと高感度装置を用いて質量分析法により代謝物を同定・定量するメタボローム解析を行った。さらに、メタボローム解析にて大きく変動している検体について、プロテオーム解析を試みた。これら症例群において、東北大学病院の電子カルテより年齢、病歴、画像所見、病理所見、服薬情報を抽出し、乳癌の組織型および進行度、服薬情報を考慮に入れた解析を行うとともに、東北メディカル・メガバンク計画のコホート調査参加者のうち MxP<sup>®</sup> Quant 500 キットと高感度装置を用いてメタボローム解析を行った対象者をコントロール群として、症例群において特異的に変化している代謝物の検討を行った。解析結果がまとまり次第論文として発表する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	竇澤 篤  (Hozawa Atsushi)  (00432302)	東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・教授   (11301)	
研究分担者	布施 昇男  (Fuse Nobuo)  (10302134)	東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・教授   (11301)	
研究分担者	濱中 洋平  (Hamanaka Yohei)  (10463788)	東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・准教授   (11301)	
研究分担者	小柴 生造  (Koshiba Seizo)  (70332301)	東北大学・未来型医療創成センター・教授   (11301)	
研究分担者	栗山 進一  (Kuriyama Shinichi)  (90361071)	東北大学・災害科学国際研究所・教授   (11301)	

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
---------	---------