

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 06 月 15 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21591673

研究課題名（和文）ABCC11 遺伝子多型解析による乳癌罹患リスクと予後規定因子の検討

研究課題名（英文）Association between risk and prognostic values of breast cancer and the wild-type allele of human ABC transporter ABCC11.

研究代表者

千島 隆司 (CHISHIMA TAKASHI)

横浜市立大学・附属病院・准教授

研究者番号：70438141

研究成果の概要（和文）：耳垢タイプは ABCC11 遺伝子多型によって決まることが知られている。一方、海外では耳垢タイプによって乳癌罹患率が異なるとの報告を認めている。本研究では、日本人女性における遺伝子多型（耳垢タイプ）と乳癌罹患率の関係について検討した。その結果、遺伝子多型が湿性耳垢の女性は、健常女性に比べて乳癌罹患率が 1.63 倍と有意に上昇していた。耳垢タイプは簡単なアンケートだけで判定できるため、高リスク女性に個別化検診を行うことで、効率的に早期乳癌を発見できる可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：It was found that earwax type is determined by a single nucleotide polymorphism in ABCC11. The present study examined the association between the frequency rate of breast cancer and the polymorphism (G allele) of ABCC11. The frequency of the G allele in breast cancer patients was higher than that in healthy controls in Japan. The odds ratio for the genotypes to develop breast cancer was estimated to be 1.63 (p-value = 0.026), suggesting that the G allele in ABCC11 is associated with breast cancer risk. This study showed that Japanese women with wet earwax have a higher relative risk of developing breast cancer than those with dry earwax.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：乳癌、罹患率、個別化検診、ABCC11 遺伝子、遺伝子多型、耳垢タイプ

1. 研究開始当初の背景

1971年のScienceにて耳垢型(phenotype)が湿性だと乾性よりも乳癌の罹患率が高く、予後不良である報告された。さらに2006年のNatureで、この耳垢型はABCC11の1か所の遺伝子多型により決定され、c-DNA上の538番目の塩基がGだと湿性(538G/G+538G/A)、Aだと乾性(538A/A)になり、GはAに対して優性であることが報告された。この遺伝子多型を解析することで、日本人女性における乳癌の罹患率と耳垢型との関連性について検討することにより、個別化検診につながることを期待された。

2. 研究の目的

日本人女性の乳癌検診率は10-20%と非常に低いのが現状で有り、耳垢型による乳癌罹患リスクを調査し、高リスク群における個別化検診の可能性について検討する。

3. 研究の方法

十分なインフォームドコンセントを行った後、乳癌で治療を受けた患者と、健常検診受診者から採血を行うと共に、耳垢型についてのアンケートを聴取する。血液検体は、遺伝子多型を簡易的に検出するSmart Amp法を用いて、ABCC11の遺伝子多型について解析した。これらのデータを用いて、遺伝子多型、耳垢型と乳癌罹患率の関連性について検討した。

4. 研究成果

乳癌患者ではABCC11湿性(538G/G+538G/A)が24.8%、乾性(538A/A)は75.2%、コントロールは湿性

(538G/G+538G/A)が16.8%、乾性(538A/A)は83.2%であり、 $p=0.026$ 、Odds比は1.63倍と有意差を認めた(表1)。また、遺伝子多型別に見た乳がん罹患リスクでは、538G/G型で最も高くなっていた(図1)。患者群における臨床病理学的因子(年齢、BMI、腫瘍径、腋窩リンパ節転移、ホルモンレセプター、HER2感受性、核グレード、再発リスク)についても検討を行ったが、患者群での湿性(538G/G+538G/A)と乾性(538A/A)とで生存率に対する統計学的有意差は認めなかった(表2)。

表1. 乳癌患者と健常者におけるABCC11遺伝子多型と耳垢型の発現頻度

	Patients Number (%)	Controls Number (%)	Chi-square test p-value
SNP in ABCC11 gene			
538G/G	14 (5.19)	8 (2.93)	
538G/A	53 (19.6)	38 (13.9)	
538A/A	203 (75.2)	227 (83.2)	
Phenotype of earwax			
Wet (538G/G+G/A)	67 (24.8)	46 (16.8)	0.026*
Dry (538A/A)	203 (75.2)	227 (83.2)	

* Statistically significant in Chi-square tests.

図1. ABCC11 遺伝子多型と乳癌発症に関する相対リスク

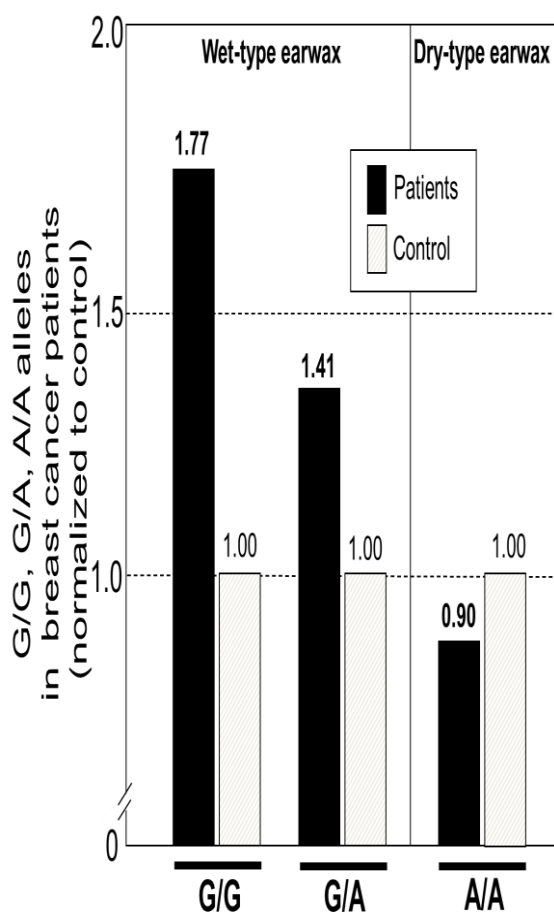


表2. 乳癌患者における耳垢型と病理学的因子に関する検討

	538G/G + 538G/A	538A/A
	Number (%)	Number (%)
Tumor size		
< 2 cm	32 (51.6)	101 (51.5)
≥ 2 cm	30 (48.4)	95 (48.5)
Lymph node metastasis		
N (+)	30 (47.6)	81 (40.7)
N (-)	33 (52.4)	118 (59.3)
Receptors		
ER (+)	52 (78.8)	148 (74.0)
ER (-)	14 (21.2)	52 (26.0)
PR (+)	35 (53.8)	116 (58.0)
PR (-)	30 (46.2)	84 (42.0)
HER2 (+)	16 (24.2)	34 (17.3)
HER2 (-)	50 (75.8)	153 (82.7)
Triple negative	5 (7.58)	31 (15.7)
Non-triple negative	61 (92.4)	166 (84.3)
Nuclear grade		
Grade 1 & 2	38 (57.1)	128 (63.4)
Grade 3	21 (35.6)	69 (36.7)
Stage		
1 & 2A	36 (57.1)	128 (63.4)
>2B	27 (42.9)	74 (36.6)
Risk of recurrence		
Low	14 (22.6)	38 (19.3)
Intermediate	30 (49.4)	112 (56.9)
High	18 (29.0)	47 (23.6)

ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor. Triple negative means ER(-) PR(-) HER2(-).

これらのデータを元に、ABCC11 遺伝子多型で高リスク群に対する前向き調査を行い、現在までの研究結果を検証する必要がある。また、ABCC11 遺伝子多型と予後に関する追跡調査も継続していく予定である。

耳垢タイプは簡単なアンケートだけで判定できるため、高リスク女性に個別化検診を行うことで、効率的に早期乳癌を発見できる可能性が示された。

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)

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① Ota I, Chishima T, Hayashizaki Y, Ishikawa T et al. Association between breast cancer risk and the wild-type allele of human ABC transporter ABCC11. Anticancer Research. 査読有, 12 巻, 2010, 5189-94.

[学会発表] (計 2 件)

- ① 太田郁子、千島隆司、石川孝 他. ABCC11 遺伝子多型と乳癌罹患のリスク、予後規定因子の検討. 第 20 回日本乳癌検診学会総会. 2010 年 11 月 19 日、福岡国際会議場.
- ② 太田郁子、千島隆司、石川孝 他. ABCC11 遺伝子多型解析による乳癌罹患のリスクと予後規定因子の検討. 第 17 回日本乳癌学会総会. 2009 年 7 月 3 日、ホテル日航東京.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

千島 隆司 (CHISHIMA TAKASHI)
横浜市立大学・附属病院・准教授
研究者番号：70438141

(2) 研究分担者

石川 孝 (ISHIKAWA TAKASHI)
横浜市立大学・市民総合医療センター・准教授
研究者番号：80275049

(3) 連携研究者

林崎 良英 (HAYASHIZAKI YOSHIHIDE)

独立行政法人理化学研究所・オミックス基盤研究領域・領域長
研究者番号：70192705