

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09366

研究課題名（和文）遺伝子解析からみた前立腺癌家族歴と遺伝性に関する研究

研究課題名（英文）Genetic analysis of familial prostate cancer: family history and heredity

研究代表者

鈴木 和浩（Suzuki, Kazuhiro）

群馬大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：80312891

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：前立腺癌の家族歴はリスク因子として認知されており、遺伝子変異の特徴を捉えることは診断・治療に重要である。我々は日本人家族性前立腺癌家系の集積を行い、HOXB13遺伝子およびBRCA遺伝子に焦点を当て解析を行った。HOXB13は日本人家系で、G132E、F127Cという欧米とは異なる遺伝子変異が家族性前立腺癌で頻度が高かった。BRCA遺伝子は現在レアバリエントで病的変異を有する症例でPARP阻害剤が奏功するなどトピックスであるが、今回、BRCA2の17遺伝子のSNPsについて検討した。これらは、家族性・散発性・非癌症例で有意な頻度差はなく、リスク評価には有用でないことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人家族性前立腺癌家系の遺伝子解析を行い、欧米で認知されていたHOXB13遺伝子変異G84Eとは異なる遺伝子変異であるG132EおよびF127Cに関連があることが初めて分かった点重要な結果である。多因子が関連している前立腺癌発症において遺伝的素因は現在BRCA遺伝子の病的変異とPARP阻害剤の適応の点で関心が寄せられている分野であるが、欧米との差が確認された点は、今後のリスク評価やコンパニオン診断において、本邦症例の特徴を明らかにしていく重要性の一端を示唆した研究結果であると考えている。

研究成果の概要（英文）：Family history of prostate cancer is recognized as a risk factor for prostate cancer. We collected pedigrees of familial prostate cancer, and performed genetic analyses for HOXB13 gene and BRCA genes. In Japanese familial prostate cancer, G132E and F127C variants were considered to be related to risks of developed familial prostate cancer. Interestingly, HOXB13 G132E and F127C were not considered as risk genetic variants in Caucasian prostate cancer in which G84E was recognized as the risk variant. BRCA gene mutations gather attentions of urologists due to indication for PARP inhibitors in castration-resistant prostate cancer. We checked 17 common variants of BRCA2 gene. Frequencies of these variants did not show significant differences among familial, sporadic and non prostate cancers. Thus, BRCA common variants were not considered as significant indicators for familial prostate cancer.

研究分野：前立腺癌

キーワード：前立腺癌 家族歴 HOXB13 BRCA

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌の罹患率上昇の背景には、PSA 検診の普及による罹患率の上昇が大きく関係しており、日本泌尿器科学会からも前立腺がん検診ガイドライン 2018 年版が出版された。高リスク群として、前立腺癌の家族歴が欧米のガイドラインで述べられている。今回発刊された検診ガイドラインの臨床的質問 4 で「検診において家族歴聴取は必要か?」が取りあげられたが、PSA スクリーニングの普及により、家族歴の意義は低下するという解説がされた。この意味は、前立腺癌自体の認知が低い時代には家族内に前立腺癌の罹患者がいることで、自身も前立腺癌に対する心配があり医療機関を受診あるいは、検診を受けるという「受診動機によるバイアス」と、真の意味での遺伝性前立腺癌としての癌の診断が混在している状況であることが第 1 点である。前立腺癌の認知が深まり、PSA のような簡便なスクリーニング方法が出現してきた場合、受診動機のバイアスによる罹患率の上昇は相対的に減少することとなり、前立腺癌の家族歴の意義が薄くなると解釈される。

一方、現在の precision medicine を背景とする遺伝子型と診断・治療の選択の重要性は前立腺癌の分野にも確実に取り込まれてきており、オラパリブのような PARP 阻害剤や、AKT 阻害剤など遺伝子変化と前立腺癌診療は切り離せない。そうした中で、遺伝性前立腺癌および家族性前立腺癌は遺伝子変化や環境因子の関与が想定されているユニークな症例群であり、家族歴という臨床情報と遺伝子変化のつながりを解析する唯一手段を提供すると考えて研究を始めた。

2. 研究の目的

本研究は、家族歴をもつ前立腺癌として、1 家系に 3 名以上の罹患者のいる遺伝性前立腺癌家系、1 家系に 2 名の罹患者のいる家族性前立腺癌家系、そして、散发性前立腺癌症例の遺伝子変化をエクソーム解析によって網羅的に解析し、遺伝性前立腺癌家系、家族性前立腺癌家系、散发性前立腺癌症例に特徴的な遺伝子変化を同定することを目的とする。その結果として、遺伝性のクライテリアを満たしていない症例で遺伝性の特徴を有する群を同定し、表現形として散发性および家族性であるものの、遺伝的関与が想定される特徴を明らかにすることを目的とする。本邦では多数の遺伝性前立腺癌家系および家族性前立腺癌家系の遺伝子解析が可能なサンプルをもつ施設はわれわれの施設のみであるため、本研究は独自性があり、また近年のガイドラインの変化による家族歴の意義の見直しに対する遺伝子的な解釈を与えるという特徴をつ。こうした点は、リスクに応じたスクリーニングや治療への情報提供につながる点も学術的な意味をも

3. 研究の方法

われわれは、エクソーム解析を行い遺伝性前立腺癌家系において HOXB13、BRCA2、TRRAP 遺伝子の変異が共有されていることを報告した(PLoS One 2016;11: e 0164233, Hayano T, Matsui H, et al)。この研究で HOXB13 遺伝子、BRCA2 遺伝子が 3 例以上の家族内集積のある家系で変異があることが判明していた。HOXB13 は欧米で G84E 変異が多数例の家族内集積がある家系で報告されていたため、第一の解析対象とした。家族性前立腺癌症例 152、散发性前立腺癌 197 例における、G132E、rs1286034091 (F127C)、A212T、rs8556、rs9900627 の 5 バリエーションについてダイレクトシーケンス、TaqMan SNP genotyping assay による SNP 解析を組み合わせて解析し

た。第二の解析は、BRCA2 遺伝子の SNP とした。27種類の SNP を対象とし、同様にダイレクトシーケンスおよび TaqMan SNP genotyping assay を用いて解析した。

4. 研究成果

1) HOXB13 遺伝子の変化と家族性前立腺癌

①対象症例の背景は下記のように家族性152例、散发性197である。

Table I. Patient characteristics.

	PC patients	FPC	SPC
No. of patients	427	152*	197
Mean age at diagnosis (SD), yrs	69.1 (7.4)	67.5 (7.8)	69.3 (7.0)
Family history of PC			
Yes (%)	230 (53.9)		
No (%)	197 (46.1)		
Gleason score			
Indolent (<8) (%)	239 (56.0)	98 (64.5)	74 (37.6)
Aggressive (≥8) (%)	186 (43.6)	53 (34.9)	122 (61.9)
Unknown	2 (0.5)	1 (0.7)	1 (0.5)
Clinical stage			
Localized (%)	305 (71.4)	118 (77.6)	118 (59.9)
Metastatic (%)	116 (27.2)	33 (21.7)	76 (38.6)
Unknown (%)	6 (1.4)	1 (0.7)	3 (1.5)

PC: Prostate cancer; FPC: familial prostate cancer; SPC: sporadic prostate cancer; S.D.: standard deviation. *Number of probands.

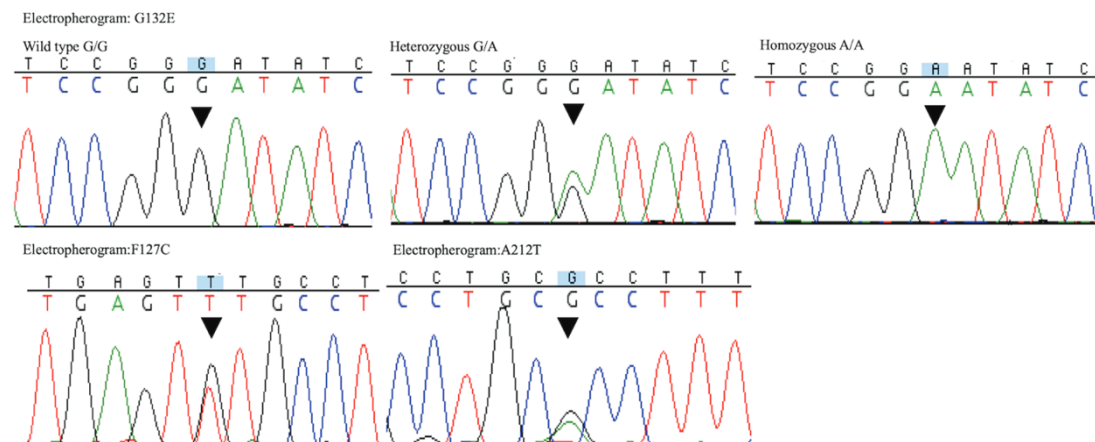
Cancer Diagnosis & Prognosis: 2022 Sep 3;2(5):542-548 (Table1)

②解析した G132E, rs1286034091 (F127C), A212T, rs8556, rs9900627 の遺伝子部位、cDNA 変化、rsID、アミノ酸変化などをまとめた。

B	Genomic location GRCh37	rs ID	cDNA change	Genotype	Protein change	Clinical significance	Minor allele frequency			
							gnomAD v2.1.1	jMORP	HGVD	This study
	17:46805561	rs1286034091	NM_006361.6:c.395G>A	Het/Hom	p.G132E	Uncertain significance	EA:0.00005437, AA:0,E:0	0.0004	0.0004	0.013
	17:46805576	N/A	NM_006361.6:c.380T>G	Het	p.F127C	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	0.003
	17:46804373	rs145059285	NM_006361.6:c.634G>A	Het	p.A212T	conflicting interpretations of pathogenicity	EA:0.0004,AA:0,E:0	0.0081	0.0074	0.007
	17:46805590	rs8556	NM_006361.6:c.366C>T	Het/Hom	p(-)	Benign	EA:0.038,AA:0.271,E:0.157	0.0414	0.0372	0.204
	17:46805443	rs9900627	NM_006361.6:c.513T>C	Het/Hom	p(-)	Benign	EA:0.185,AA:0.109,E:0.089	0.1665	0.1713	0.167

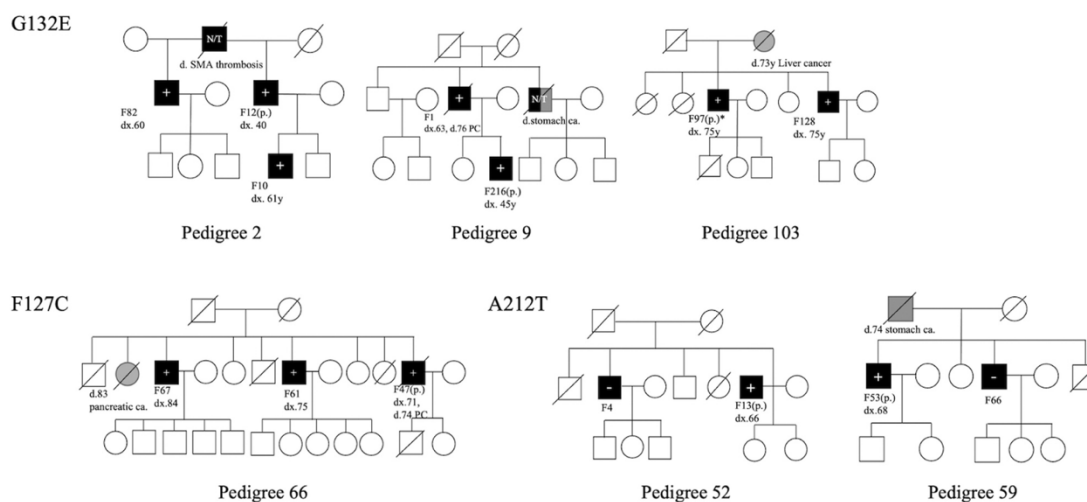
Cancer Diagnosis & Prognosis: 2022 Sep 3;2(5):542-548 (Fig1B)

③下記が G132E の G/A 変異、A/A 変異、F127C、A212T の電気泳動像である。



Cancer Diagnosis & Prognosis: 2022 Sep 3;2(5):542-548 (Fig1A)

④下記に G132E および F127C の集積している家系図を示した。



Cancer Diagnosis & Prognosis: 2022 Sep 3;2(5):542-548 (Fig2)

⑤各ゲノタイプと家族歴・臨床背景との関係

Cancer Diagnosis & Prognosis: 2022 Sep 3;2(5):542-548 (Table II, III, IV)

Genotype	No.FPC	No.SPC	OR (95%CI)	p-Value
G132E				
GG	144	197	1.00 (referent)	0.001
GA/AA	8	0	0 (0-0.44)	
F127C				
TT	150	197	1.00 (referent)	0.189
TG/GG	2	0	0 (0-4.10)	

FPC: Familial prostate cancer; SPC: sporadic prostate cancer; OR: odds ratio; 95%CI: 95% confidence interval.

上記の様に G132E の GA/AA は家族性症例に有意に高頻度であった。F127C における TG/GG は少数であるが家族性症例に見られた。G132E、F127C の両者の変異を組み合わせると有意な関係が見られた。関係が家族性症例とみられた。

	No. controls	No. cases*	p-Value
G132E/F127C			
GG and TT	144	339	0.039
GA/AA or TG/GG	0	10	
G132E			
GG	144	341	0.11
GA/AA	0	8	
F127C			
TT	144	347	1.0
TG/GG	0	2	

FPC: Familial prostate cancer; SPC: sporadic prostate cancer. *Cases were 152 FPC probands and 197 SPC patients.

最後に、症例の臨床的背景と G132E、F127C との関係を検討し、家族性症例は G132E をもつ群で年齢が有意に若年で(62.7 vs69.1 歳)あり、両者の変異は家族歴と関係していた。

⑥HOXB13 遺伝子変異のまとめ

HOXB13 は欧米で G84E が特徴的であり、さらに中国からの報告では G135E との関連が報告されていた。日本人家系では G132E であり、同じアジア人でも本邦と中国で変異部位が異なる点は注目に値する。今回の結果は多数例家系における変化であり、疫学的な意義もあると考えている。しかし、この変異をもつ症例に対して特徴的な治療標的分子は現在のところ存在しないため、治療に結びつく結果でないことは明記しておく。

2) BRCA2 遺伝子の SNP 解析

先述の先行研究におけるBRCA2の遺伝子変異が、家系内で共有されていた遺伝子の特徴は下記のようなものである。(PLoS One 2016;11: e 0164233, Hayano T, Matsui H, et al Fig2 B 改変)

Family	Position	Gene	NCBI accession	cDNA change	Protein change	ExAC_all	iJGVD	HGVD
Fam01	Chr13:32914817	BRCA2	NM_000059	c.G6325A	p.V2109I	0.0003	0.0065	0.0072

これを参照し、下記17SNPsを解析した。

BRCA2				BRCA2				BRCA2			
Exon	Variant: Allele	p.	dbSNP ID	Exon	Variant: Allele	p.	dbSNP ID	Exon	Variant: Allele	p.	dbSNP ID
2	G53A	p.R18H	rs80358762	11	A2971G	p.N991D	rs1799944	15	G7522A	p.G2508S	rs80358978
	G				A				G		
	A				G				A		
3	T182C	p.L61P	.	11	A4373G	p.H1458R	.	18	G8187T	p.K2729N	rs80359065
	T				A				G		
	C				G				T		
10	A865C	p.N289H	rs766173	11	A5785G	p.I1929V	rs79538375	24	C9166T	p.H3056Y	.
	A				A				C		
	C				G				T		
10	A964C	p.K322Q	rs11571640	11	c.G6325A	p.V2109I	rs79456940	27	C10150T	p.R3384X	.
	A				G				T		
	C				A				C		
10	A1114C	p.N372H	rs144848	14	T7397C	p.V2466A	rs169547	27	A10234G	p.I3412V	rs1801426
	A				T				A		
	C				C				G		
11	A2350G	p.M784V	rs11571653	15	T7469C	p.I2490T	rs11571707				
	A				T						
	G				C						

これまでの解析では、家族性症例のみに少数であるが変異が見られるSNPsはG53A、T183CC10150の2SNPsであり、家族性・散発性に見られSNPsがA4373G、A5785Gであった。また、A965Cは家族性・散発性と比較して非癌症例に多い傾向にあった。

3) まとめ

日本人家族性前立腺癌家系の遺伝子解析を行い、欧米で認知されていたHOXB13遺伝子変異G84Eとは異なる遺伝子変異であるG132EおよびF127Cに関連があることが初めて分かった点重要な結果である。多因子が関連している前立腺癌発症において遺伝的素因は現在BRCA遺伝子の病的変異とPARP阻害剤の適応の点で関心が寄せられている分野であるが、欧米との差が確認された点は、今後のリスク評価やコンパニオン診断において、本邦症例の特徴を明らかにしていく重要性の一端を示唆した研究結果であると考えている。

4) 発表文献

SOTA KURIHARA, HIROSHI MATSUI, NOBUAKI OHTAKE, MASANORI AOKI, YOSHITAKA SEKINE, SEIJI ARAI, HIDEKAZU KOIKE, KAZUHIRO SUZUKI and YOSHIYUKI MIYAZAWA: Variants in HOXB13, G132E and F127C, Are Associated With Prostate Cancer Risk in Japanese Men. Cancer Diagnosis & Prognosis: 2022 Sep 3;2(5):542-548

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 KURIHARA SOTA, MATSUI HIROSHI, OHTAKE NOBUAKI, AOKI MASANORI, SEKINE YOSHITAKA, ARAI SEIJI, KOIKE HIDEKAZU, SUZUKI KAZUHIRO, MIYAZAWA YOSHIYUKI	4. 巻 2
2. 論文標題 Variants in HOXB13, G132E and F127C, Are Associated With Prostate Cancer Risk in Japanese Men	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Diagnosis & Prognosis	6. 最初と最後の頁 542 ~ 548
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/cdp.10139	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
---------------------------	-----------------------	----

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