

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 16 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592324

研究課題名(和文)日本人前立腺癌における全ゲノム関連解析から同定された前立腺癌責任遺伝子座群の検討

研究課題名(英文) Risk assessment through genome-wide association studies of familial and sporadic prostate cancer in the Japanese population

研究代表者

松井 博 (Matsui, Hiroshi)

群馬大学・重粒子線医学推進機構・講師

研究者番号：40450374

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺癌の全ゲノム関連解析から同定された30 SNPsについて散発性(SPC)および家族性前立腺癌(FPC)との関連を検討した。30 SNPsの内、SPCとFPCを一元的に解析可能な16 SNPsに絞った後、Risk genotypeを決定し、解析を行った。単変量解析では、16 SNPs中、10個以上のRisk genotypeを持つことで、SPCでOR 2.61、FPCで4.23、とそれぞれリスクを増加した。多変量解析では、16 SNPsを用いたリスクアセスメントモデルは、ROC解析から、SPCでAUC 0.679、FPCで0.758と家族歴の有無から前立腺癌を予測するのに有用であった。

研究成果の概要(英文)： We examined the association between 30 SNPs identified by Genome-wide association study (GWAS) for prostate cancer (PC) and PC. We selected 16 SNPs for analysis except for 14 SNPs that were not useful. First, we determined a risk allele of each SNPs, and we analyzed the data based on an autosomal dominant model, next.

In the univariate analysis, having ten or more risk genotypes in 16 SNPs significantly increased risk of PC. The odds ratio was 2.61 with sporadic cases, and 4.23 with familial cases. And in the ROC analysis, the areas under curves (AUCs) of these risk assessment models were 0.683 with SPC and 0.758 with FPC, respectively. This model could have a potential to diagnose PC, when it is applied to patients with family history of PC or not.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：前立腺癌 家族歴 遺伝子多型 SNPs GWAS

1. 研究開始当初の背景

泌尿器科疾患における前立腺癌は近年急激な増加を示しており、その新しい治療法の確立は急務である。そのためには、腫瘍の発生および増殖メカニズムの解明が基礎研究の点からは必須である。前立腺癌家系を用いて、これらに関わる可能性のある遺伝子群(前立腺癌責任遺伝子)を同定する試みが1996年Smithらの報告(Smith JR et al. Science 274:1371-1374, 1996)以来、多数行われている。しかし、報告により前立腺癌責任遺伝子領域は様々であり、一定していない。特にほとんどの報告は欧米人を対象とした研究であり、アジア人の集団によるもの、さらには日本人におけるものではなかった。これまでの疫学的研究から前立腺癌の家族歴を有することがリスクファクターの1つであること、また民族による差が大きいことも知られている。そこで我々は1998年より群馬県およびその近郊における前立腺癌患者で前立腺癌の家族歴を有する症例のDNAサンプルを収集しており、日本人の家族性前立腺癌44家系における全ゲノム罹患同胞対連鎖解析を行った(Matsui H et al. J Hum Genet 49:9-15, 2004)。結果、1p36および8p23に強い連鎖を同定し、日本人の前立腺癌関連遺伝子領域が1番染色体、8番染色体に存在する可能性を示し、その近傍に存在する候補遺伝子(MSR1, LPL, FDFT1)について関連解析を進めている。これまでも前立腺癌の特徴であるアンドロゲン依存性に関わる様々な遺伝子群や解毒酵素などの候補遺伝子についてもその関連を報告してきた。

2006年、欧州人と米国人において8q24に存在するマイクロサテライトDG8S737 -8 alleleと前立腺癌の関連が示され(Amundadottir LT et al. Nat Genet 38:652-658, 2006) 混合マッピング法によりアフリカ系米国人男性における前立腺癌遺伝子座として染色体8q24が同定された(Freedman

ML et al. Proc Natl Acad Sci USA 103:14068-14073, 2006)、その後アフリカ系米国人、日系米国人、ハワイ人、欧州人およびラテン民族における同遺伝子座のSNPsと前立腺癌との関連が示された。8q24におけるrs1447295およびDG8S737に関しては、平成20年度当科学研究補助金、基盤研究(C)に応募し、採択された。

検討の結果、日本人においてもrs1447295 A alleleとDG8S737 -12 alleleで家族性前立腺癌リスクを増加する事が判明した(Hamano T, Matsui H et al. J Urol 184(2):738-42.2010)。以後、欧米のさらなる追加解析が続けられた結果、複数の遺伝子領域における前立腺癌との関連が示されている(Gudmundsson J et al. Nat Genet 39:631-637, 2007, Yeager M et al. Nat Genet 39:645-649, 2007, Gudmundsson J et al. Nat Genet 39:977-983, 2007, Duggan D et al. J Natl Cancer Inst 99:1836-1844, 2007, Thomas G et al. Nat Genet 40:310-315, 2008, Gudmundsson J et al. Nat Genet 40:281-283, 2008, Eeles RA et al. Nat Genet 40:316-321, 2008, Gudmundsson J et al. Nat Genet 41:1022-1026, 2009, Eeles RA et al. Nat Genet 41:1116-1121, 2009, Yeager M et al. Nat Genet 41:1055-1057, 2009)。さらに2010年日本人前立腺癌においては新たな5つの疾患関連遺伝子座が同定された(Takata R et al. Nat Genet 42:751-755, 2010)。

そこで、我々はこれまでに同定された複数の疾患関連遺伝子座におけるSNPs群および新たに日本人で同定されたSNPs群について我々の持つ家族性および散発性前立腺癌サンプルでの前立腺癌との関連を検討する事を着想するに至った。

2. 研究の目的

これまでに収集した散発性前立腺癌、家族性前立腺癌および対照として前立腺肥大症症例を用いて、これまでに前立腺癌疾患関連

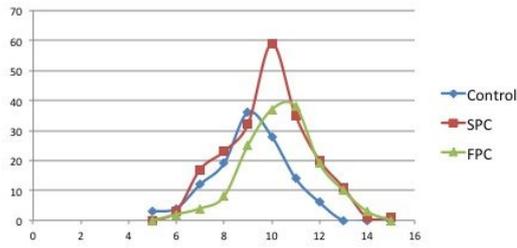


Figure 1. Distribution of case and control subjects

	<10 (%)	10< (%)	OR (95% CI, P value)
BPH	74 (80.7)	48 (39.3)	1.00 (ref.)
SPC	75 (37.1)	127 (62.9)	2.61 (1.64-4.14, <0.0001)
FPC	39 (26.7)	107 (73.3)	4.23 (2.52-7.09, <0.0000001)

(3) 多変量解析においては、SPC 群では 1 SNP、FPC 群で 5 SNPs との関連が強いことが分かり (Table 6, 7)、ROC 解析からは、SPC 群で AUCs 0.679 (95% CI: 0.621-0.737)、FPC 群で 0.758 (0.701-0.816) であり、16 SNPs を用いたリスクアセスメントモデルは有用であった (Figure 2)。

Table 6. 16 SNPs with SPC incorporated in the risk prediction model and their regression coefficients in the model

Chr	Locus	SNP ID	P-value	OR (95% CI)	Regression coefficient (β)
2	2p24	rs13385191	0.5648	1.16 (0.70-1.92)	0.1486
2	2p21	rs11693801	0.1122	1.86 (0.86-4.00)	0.8207
2	2p15	rs721048	0.7300	1.21 (0.41-3.55)	0.1898
6	6q22	rs339331	0.6204	1.19 (0.60-2.38)	0.1750
7	7p15	rs10488567	0.7889	1.08 (0.59-1.99)	0.0794
8	8p21	rs1512268	0.3927	1.25 (0.75-2.07)	0.2213
8	8p24	rs10089008	0.5514	1.29 (0.56-2.95)	0.2524
8	8p24	rs1456315	0.2800	1.65 (0.67-4.08)	0.5000
#	8p24	rs18901979	0.0001	2.65 (1.61-4.37)	0.9744
8	8p24	rs1447295	0.9200	0.96 (0.45-2.05)	-0.0388
8	8p24	rs7837988	0.3074	1.30 (0.69-2.25)	0.4031
10	10q11	rs10993994	0.2311	1.38 (0.81-2.35)	0.3247
11	11q13	rs1086448	0.2296	1.95 (0.86-5.79)	0.6675
13	13q22	rs9600079	0.2714	1.32 (0.80-2.19)	0.2809
17	17q12	rs4430796	0.9123	0.93 (0.25-3.42)	-0.0732
17	17q12	rs7901939	0.3281	2.18 (0.46-10.45)	0.7811
					Intercept = -2.347

Table 7. 16 SNPs with FPC incorporated in the risk prediction model and their regression coefficients in the model

Chr	Locus	SNP ID	P-value	OR (95% CI)	Regression coefficient (β)
2	2p24	rs13385191	0.3079	1.39 (0.75-2.45)	0.3070
#	2p21	rs11693801	0.0204	3.20 (1.20-8.57)	1.1844
2	2p15	rs721048	0.0704	2.74 (0.92-8.15)	1.0069
6	6q22	rs339331	0.6479	1.20 (0.54-2.67)	0.1856
7	7p15	rs10488567	0.2058	1.53 (0.79-2.95)	0.4248
8	8p21	rs1512268	0.1833	1.53 (0.84-2.79)	0.4267
8	8p24	rs10089008	0.1245	3.20 (0.73-14.16)	1.1645
#	8p24	rs1456315	0.0085	6.93 (1.84-29.29)	1.8982
#	8p24	rs18901979	0.0047	2.35 (1.30-4.26)	0.8582
8	8p24	rs1447295	0.3847	1.48 (0.62-3.39)	0.3754
#	8p24	rs7837988	0.0270	2.61 (1.09-6.68)	0.9206
10	10q11	rs10993994	0.2124	1.47 (0.80-2.71)	0.3873
11	11q13	rs1086448	0.0363	2.84 (1.07-7.52)	1.0420
13	13q22	rs9600079	0.0953	1.66 (0.92-3.00)	0.5052
17	17q12	rs4430796	0.5328	1.60 (0.36-7.07)	0.4723
17	17q12	rs7901939	0.5469	1.73 (0.29-10.24)	0.5468
					Intercept = -4.619

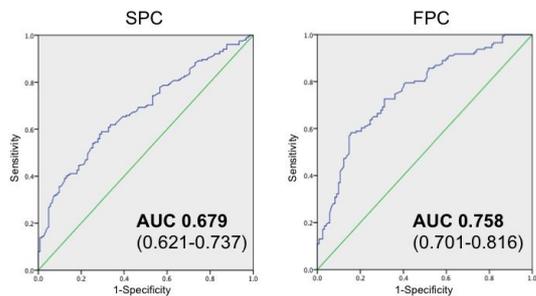


Figure 2. ROC curves for Sporadic and Familial PC.

(4) 以上の結果から、これらのモデルを用いて家族歴の有無から前立腺癌を予測できる可能性が示された。これらの結果を学術雑誌に投稿準備中である。その後、臨床試験として、倫理委員会に提出し、前向きな検討を行うことを検討している。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

松井 博、大竹伸明、濱野達也、福間裕二、中田誠司、伊藤一人、鈴木和浩：日本人家族性および散发性前立腺癌における GWAS (Genome-wide association study) によって同定された遺伝子多型群の検討。第 102 回日本泌尿器科学会総会 神戸 2014 年 4 月 26 日

Matsui H, Ohtake N, Hamano T, Nakata S, Ito K, Suzuki K: Risk assessment through genome-wide association study (GWAS) of familial and sporadic prostate cancer (PC) in the Japanese population. The 4th congress of Asian Pacific Prostate Society, Okinawa, Japan 2014 年 3 月 21 日

松井 博、大竹伸明、濱野達也、福間裕二、中田誠司、伊藤一人、鈴木和浩：日本人の家族性前立腺癌における GWAS によって同定された遺伝子多型の検討。第 19 回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府 2013 年 7 月 27 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

6 . 研究組織

(1)研究代表者

松井 博 (MATSUI, Hiroshi)

群馬大学・重粒子線医学推進機構・講師

研究者番号：40450374

(2)研究分担者

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

(3)連携研究者

該当者なし