

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：83901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2013

課題番号：24590776

研究課題名(和文) 遺伝的リスクに応じた乳がん予防法の開発

研究課題名(英文)<sup>1</sup>

研究代表者

伊藤 秀美 (Ito, Hidemi)

愛知県がんセンター(研究所)・疫学・予防部・室長

研究者番号：90393123

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：愛知県がんセンター疫学研究プログラムに参加した乳がん症例697例と非がん対照者1394例を対象に症例対照研究を実施した。これまでに国内外の複数の大規模疫学研究(GWAS)において明らかとなっている乳がんリスク関連遺伝子多型と乳がんとの関連を評価し、関連の強い多型23を選出し、乳がんリスク予測モデルを構築した。既知のリスク要因による予測モデルのAUCは0.675で、選出した23遺伝子多型による遺伝的要因を加えるとAUCは0.726であった。より正確なリスク予測モデルの構築には、アジア人、日本人を対象としたGWASによる新規乳がん関連遺伝子多型の探索が必要であると思われる。

研究成果の概要(英文)：We analyzed 56 single nucleotide polymorphisms (SNPs) identified in previous GWASs and conducted a case-control study with 697 case subjects and 1,394 age- and menopausal status-matched controls within the framework of Hospital-based Epidemiological Research Program at Aichi Cancer Center. Among 56 SNPs, 23 was selected to build a risk prediction model for breast cancer. We evaluated the prediction models using AUC (Area Under the Curve) in receiver-operating characteristic (ROC). The AUC for a model including the genetic risk score in addition to the conventional risk factors was 0.726, versus 0.675 with the conventional risk factors only ( $P < 0.05$ ). In conclusion, we identified a genetic risk predictor of breast cancer in a Japanese population. Identification of additional new loci in the GWASs among Asian or Japanese populations is needed to establish more accurate risk prediction model.

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：分子遺伝疫学 乳がん リスク予測

### 1. 研究開始当初の背景

早い初潮年齢、遅い閉経、出産未経験、遅い初産年齢などのエストロゲン曝露要因の他、肥満、飲酒、食生活、運動習慣などが、乳がんリスクの環境要因として明らかになっている。一方で、乳がんの発生には複数の遺伝的要因が関連している。高浸透性の乳がん感受性を示す BRCA1, BRCA2 は、乳がんのハイリスクファミリーの 70%の乳がんに関連しているが、一般集団においては、乳がんリスクへの関与は 10%以下である (King M-C, 2003)。また、近年、欧米人を中心とした大規模疫学研究が複数実施され、低浸透性乳がん感受性を示す複数の遺伝子多型が明らかになりつつある。一般集団を対象とした乳がん予防を考える上では、遺伝子多型は、単独では乳がんリスクとの関連は小さいものの (Manolio TA, et al., J Clin Invest, 2008)、複数を組み合わせることにより、遺伝的な乳がんリスク予測の重要なツールとなる可能性があることが推測される。これまでに、同様の観点から、欧米人 (Wacholder S, et al., NEJM, 2010) や中国人 (Zheng W, et al., JNCI, 2010) を対象に、環境要因も考慮した遺伝的な乳がんリスクモデルが提案されている。

### 2. 研究の目的

人種、民族によって遺伝子多型のアレル頻度や連鎖不平衡が異なるため、日本人独自に、既知のリスク要因と新たな遺伝子多型情報を組み合わせ、より実践的なリスクモデルを構築することが重要である。

本研究の目的は、GWAS で候補となった遺伝子多型を含め、日本人での乳がんリスク関連遺伝子多型を同定し、次に、これらを組み合わせ、日本人女性での乳がんの遺伝的リスクモデルを構築することである。

### 3. 研究の方法

乳がんリスクに関連する遺伝子多型を同定するための症例対照研究

(1)対象者: 愛知県がんセンター病院疫学プログラム (通称 HERPACC) への参加者と、愛知県がんセンター中央病院院内がん登録データベースを照合し、2001 年以降に診断された乳がん患者と 2001 年以降に受診した性と年齢を適合させた非がん対照者 (約 1000 名の乳がん患者とそれに 1:2 で対応する約 2000 名の非がん対照者) を用いて、症例対照研究を行う。

HERPACC では、初診患者さんを対象にリクルートを行い、参加者から自記式調査票にて生活習慣 (身長、体重、閉経状況、出産、授乳、飲酒、喫煙、運動、既往歴、がんの家族歴等) の情報を入手し、同時に DNA の提供を受けている。

(2)遺伝子多型決定: GAWS や候補遺伝子アプローチを用いた先行研究 (において乳がんリスクとの関連が報告されている *FGFR2*,

*TOX3/TNRC9*, *MAP3K1*, *LOC643714*, *C6orf97*, *LSP1*, *RNF146*, *CASP8*, *RAD51L*, *EMBP11*, *MRPS30*, *SLC4A7* 上に位置する遺伝子多型や 5p12,8q24, 2q35 染色体上の遺伝子多型を含む約 50 の遺伝子多型について、Taqman 法にて遺伝子型を決定する。

(3)統計学的方法:乳がんリスクとの関連の評価は、交絡要因で調整した Conditional logistic model を用い、オッズ比と 95%信頼区間、ならびに p 値で行う。

乳がんリスクモデルの設定

(1)約 50 の遺伝子多型のうち、得られた p 値や連鎖不平衡を考慮した上で、リスクモデルに入れる遺伝子多型の選定を行い、リスクアレルの数により遺伝的リスクグループを設定する。

(2)遺伝的リスクと乳がんとの関連の評価は、交絡要因で調整した Conditional logistic model を用い、オッズ比と 95%信頼区間で行う。

乳がんリスクモデルの評価

(1)遺伝的リスクモデルに、環境要因を加えた遺伝的リスクモデルを加え、2 者を既知のエストロゲン曝露要因やその他の環境要因 (以下、環境要因) による予測モデルと、ROC 曲線により AUC (Area Under the Curve) を比較することにより評価する (解析ソフト STATA12.0 を使用する)。評価時には、先行研究 (Sueta et al, 2012) で構築したリスク予測モデルとの比較も行う。

### 4. 研究成果

56 の個々の遺伝子多型と乳癌リスクの関連を条件付きロジスティック回帰モデルを用いて評価した。per allele model / dominant model / recessive model のいずれかで  $p < 0.15$  を示す遺伝子多型を選定した。

同一遺伝子上の複数の遺伝子多型が選定された場合には、MAF (マイナーアレル頻度)、LD (連鎖不平衡)、これまでの報告を考慮して、ひとつの遺伝子多型を選定したところ、23 の遺伝子多型が選定された。対象者を、23 の遺伝子多型の危険アレルの数により、5 つの遺伝的リスクグループに分けた。対照群のリスクグループの分布は、リスクグループ 1 (RG1, リスクアレル数、17-22) が 18.9%、RG2 (23-25) が 36.7%、RG3 (26-29) が 37%、RG4 (30-32) が 7%、RG5 (33-35) が 0.4% であった。RG1 を reference として、その他のグループのオッズ比を算出したところ、RG2-5 のオッズ比は、それぞれ、1.28 (95%信頼区間、0.93-1.76)、2.16 (1.61-2.95)、3.17 (2.07-4.87)、7.7 (2.69-22.0) であった。

23 の遺伝子多型で構成されるリスク予測モデルを構築し、予測能の評価を行ったところ、AUC は 0.638 と、先行研究で構築した 7 つの遺伝子多型からなるモデルの AUC (0.604) と比較して、統計学的有意に大きく予測能が上昇した ( $p = 0.0035$ )。次に、年齢、乳がん

家族歴、初産年齢、BMI、飲酒習慣、喫煙習慣、運動、ホルモン剤使用歴からなる既知のリスク要因と23の遺伝子多型からなるリスク予測モデルを構築し(最終モデル)、ROC解析で予測能を評価したところ、AUCは0.726と改善で、既知のリスク要因+7つの遺伝子多型によるモデルのAUC(0.702)よりも統計学的に有意に大きく、予測能は改善していた。また、最終モデルは既知のリスク要因のみのモデル(AUC, 0.675)よりも予測能は高かった。

リスク予測モデルに含める遺伝子多型の数を増やすことにより予測能は改善したが、改善はわずかで、AUC0.8に到達するようなリスク予測モデルの構築には、アジア人、日本人を対象としたGWASによる新規乳がん関連遺伝子多型の探索が必要であると思われる。

#### 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 13件)

1. Agarwal D, Pineda S, Michailidou K et al. (178人中23番目) FGF receptor genes and breast cancer susceptibility: results from the Breast Cancer Association Consortium. *Br J Cancer* 2014; 110: 1088-1100.査読有り
2. French JD, Ghousaini M, Edwards SL et al. (211人中90番目) Functional variants at the 11q13 risk locus for breast cancer regulate cyclin D1 expression through long-range enhancers. *Am J Hum Genet* 2013; 92: 489-503.査読有り
3. Garcia-Closas M, Couch FJ, Lindstrom S et al. (270人中107番目) Genome-wide association studies identify four ER negative-specific breast cancer risk loci. *Nat Genet* 2013; 45: 392-398, 398e391-392.査読あり
4. Islam T, Ito H, Sueta A et al. Alcohol and dietary folate intake and the risk of breast cancer: a case-control study in Japan. *Eur J Cancer Prev* 2013; 22: 358-366.
5. Islam T, Matsuo K, Ito H et al. Reproductive and hormonal risk factors for luminal, HER2-overexpressing, and triple-negative breast cancer in Japanese women. *Ann Oncol* 2012; 23: 2435-2441.
6. Long J, Cai Q, Sung H et al. (52人中43番目) Genome-wide association study in east Asians identifies novel susceptibility loci for breast cancer. *PLoS Genet* 2012; 8: e1002532.査読あり
7. Ma X, Beeghly-Fadiel A, Lu W et al. (32人中24番目) Pathway analyses

identify TGFBR2 as potential breast cancer susceptibility gene: results from a consortium study among Asians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 1176-1184.査読有り

8. Meyer KB, O'Reilly M, Michailidou K et al. (200人中72番目) Fine-scale mapping of the FGFR2 breast cancer risk locus: putative functional variants differentially bind FOXA1 and E2F1. *Am J Hum Genet* 2013; 93: 1046-1060.査読有り

9. Michailidou K, Hall P, Gonzalez-Neira A et al. (219人中175番目) Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nat Genet* 2013; 45: 353-361, 361e351-352.査読有り

10. Nagata C, Mizoue T, Tanaka K et al. (11人中8番目) Breastfeeding and breast cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 124-130.査読有り

11. Sueta A, Ito H, Islam T et al. Differential impact of body mass index and its change on the risk of breast cancer by molecular subtype: A case-control study in Japanese women. *Springerplus* 2012; 1: 39.

12. Sueta A, Ito H, Kawase T et al. A genetic risk predictor for breast cancer using a combination of low-penetrance polymorphisms in a Japanese population. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132: 711-721.査読有り

13. Zheng W, Zhang B, Cai Q et al. (74人中34番目) Common genetic determinants of breast-cancer risk in East Asian women: a collaborative study of 23 637 breast cancer cases and 25 579 controls. *Hum Mol Genet* 2013; 22: 2539-2550.査読有り

[学会発表](計 3件)

伊藤秀美、細野覚代、尾瀬功、渡邊美貴、田中英夫、松尾恵太郎 . 乳がんの累積リスク - 個別化がん予防戦略 - . 第24回日本疫学会総会 . 2014年1月23日~25日 . 仙台

Hidemi Ito, Aiko Sueta, Hiroji Iwata, Satoyo Hosono, Isao Oze, Miki Watanabe, Hirotaka Iwase, Hideo Tanaka, and Keitaro Matsuo. A genetic risk predictor for breast cancer using a combination of low-penetrance polymorphisms in a Japanese population. AACR/MEG Special Conference "Post-GWAS Horizons in Molecular Epidemiology: Digging Deeper into the Environment". 2012年11月11日

～14日.米国フロリダ州ハリウッド  
伊藤秀美 .HERPACC 研究のゲノムコホー  
トしての可能性 .第 71 回日本がん学会学術  
総会 .2012年9月19日～21日 .札幌

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pref.aichi.jp/cancer-center/ri/01bumon/01ekigaku/05-image/120430nagasaki.gif>

<http://www.pref.aichi.jp/cancer-center/ri/01bumon/01ekigaku/05-image/120518kumamoto.gif>

<http://www.pref.aichi.jp/cancer-center/ri/01bumon/01ekigaku/05-image/120606okinawa.gif>

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

伊藤 秀美 (ITO, hidemi)

愛知県がんセンター (研究所) 疫学・予防  
部 室長

研究者番号 : 90393123