

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592378

研究課題名(和文) 前立腺癌における一塩基多型の意義 - 55箇所の多型分析と臨床所見・予後との関連 -

研究課題名(英文) The association between genetic variants identified by GWAS and prostate cancer risk and mortality

研究代表者

鈴木 基文 (Motofumi, Suzuki)

東京大学・医学部附属病院・臨床登録医

研究者番号：50401063

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：TMPRSS2 Met160Val多型において、Val/Val遺伝子型に対してMet/Met遺伝子型を持つ個体では臨床前立腺癌発症リスクが1.907倍(95%信頼区間：1.224-2.990)であった。一方、ラテント前立腺癌においては、本多型は前立腺癌発症のリスク因子ではないことが明らかとなった。

また、過去にGenome-wide association studyで報告されている前立腺癌発症に関連する55箇所の一塩基多型については、6箇所の一塩基多型が日本人における臨床前立腺癌の発症に関わるリスク因子であること、さらにその全てが第8染色体上に存在していることも明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We revealed that the TMPRSS2 Met160Val polymorphism was significantly associated with clinical prostate cancer risk in a native Japanese population. Comparing with Val/Val genotype, age-adjusted odds ratios (95% CIs) were 1.418 (1.030-1.956) for Val/Met and 1.906 (1.230-2.979) for Met/Met genotype, respectively. The polymorphism was not associated with the risk of latent prostate cancer.

We also conducted a replication study on 55 genetic polymorphisms that were associated with prostate cancer susceptibility found by genome-wide association studies. We found only 6 polymorphisms that located on chromosome 8 were significant risk factor of clinical prostate cancer in a native Japanese population. These 6 polymorphisms were not associated with the risk of latent prostate cancer, either.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：前立腺癌 遺伝子解析 一塩基多型

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌は50歳以上の男性に多い悪性腫瘍である。罹患率には明らかな人種差があり、黒人>白人>黄色人種の順に多いとされる。一塩基多型とは1%以上の頻度で認められる変異であり、ゲノムDNAの1,000塩基対に1つ程度存在すると言われている。全ゲノム関連解析研究の結果、50カ所を越える一塩基多型が前立腺癌の発症リスク因子として同定されていたが、日本人についての報告は少ない状況にあった。また、死後の病理解剖によって発見される前立腺潜在癌(ラテント癌)と一塩基多型との関連性については我々のチームのみが取り組んでいる研究テーマであった。

2. 研究の目的

ゲノムDNA上に存在する一塩基多型をマーカーとして前立腺癌の発症リスクや生命予後の個体差について解明し、前立腺癌に対する最適な治療方法を個別に計画すること、特に治療を延期するPSA監視療法が適切な症例を特定するために一塩基多型情報を応用する可能性について検討することである。

3. 研究の方法

(1)我々が用いたDNA検体は全て胚細胞系列DNA検体である。胚細胞系列DNA検体は孤発性前立腺癌518症例、ラテント前立腺癌154症例、コントロールとして非担癌剖検男性433症例から提供を受けた。

(2)各症例の臨床情報はカルテおよび剖検記録から得た。

(3)一塩基多型は過去に白人を中心とした全ゲノム関連解析研究において前立腺癌発症リスク因子として同定された86カ所を選択した。また、前立腺癌の50%程度に認められるというTMPRSS2-ERG遺伝子融合に関連するMet160Val TMPRSS2遺伝子多型(rs12329760)についても検討を行った。

(4)一塩基多型のタイピング方法として、Illumina Infinium<sup>®</sup> assayを採用した。

4. 研究成果

(1)86カ所の一塩基多型のうち、タイピングエラーが10%未満であった55カ所の一塩基多型について検討を実施した。発症リスクの検定は名義ロジスティック解析を行い、統計学的有意水準はボンフェローニ補正を行い、 $P < 0.0009$ を有意差ありと判定した。

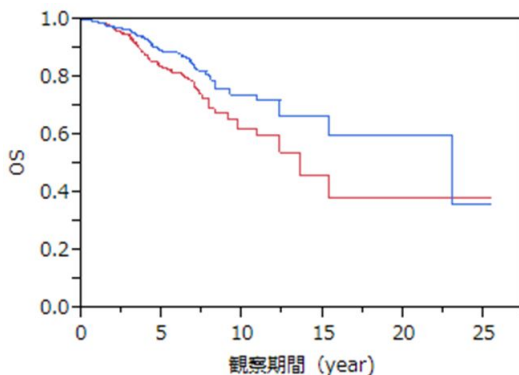
(2)55カ所の一塩基多型のうち、日本人における孤発性前立腺癌発症リスク因子として確認出来たものは6カ所であり、すべて第8染色体上に存在していた。一方、ラテント前立腺癌では1カ所であり、X染色体上に存在していた。

染色体番号	検討を行った一塩基多型の数	孤発性前立腺癌発症リスク因子	ラテント前立腺癌発症リスク因子
1	1	0	0
2	5	0	0
3	3	0	0
4	2	0	0
5	4	0	0
6	4	0	0
7	1	0	0
8	14	6	0
9	1	0	0
10	3	0	0
11	4	0	0
12	2	0	0
13	1	0	0
14	0	0	0
15	0	0	0
16	0	0	0
17	2	0	0
18	0	0	0
19	3	0	0
20	0	0	0
21	1	0	0
22	4	0	0
X	1	0	1
Y	0	0	0

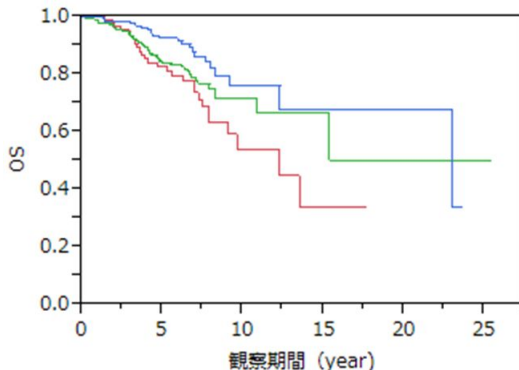
(3) 孤発性前立腺癌とラテント前立腺癌の発症リスクに共通する一塩基多型は見当たらなかった。この結果から、臨床的な孤発性前立腺癌患者とラテント前立腺癌患者では遺伝的背景に相違があると考えられた。一塩基多型の記号、染色体番号、孤発性/ラテント癌の別、P値は次の通りである。

記号	染色体	孤発性 / ラテント	オッズ比	P 値
rs1016343	8	孤	1.530	0.0002
rs1512268	8	孤	1.477	0.0003
rs6983561	8	孤	1.808	<0.0001
rs7841060	8	孤	1.538	0.0004
rs13252298	8	孤	1.545	0.0001
rs13254738	8	孤	1.834	<0.0001
rs5945619	X	ラ	2.398	<0.0001

(4) 孤発性前立腺癌症例の予後に影響する一塩基多型は第 4 染色体長腕 (4q22.3) 上に存在する rs12500426 多型 (C/A) であった。この多型は PDLIM5 という遺伝子上に存在するが、アミノ酸が変異する多型ではなく、機能については解明されていない。C アレル保因 (青線) と比べて A アレル保因 (赤線) は予後が不良であり、ログランク検定の結果、 $P = 0.0019$  であった。



遺伝子型と全死亡の関連についても検討を行った。CC 遺伝子型 (青線) と比べて AA 遺伝子型 (赤線) は予後が不良であり、CA 遺伝子型 (緑線) は両者の中間であった。ログランク検定の結果、 $P = 0.0103$  であり、統計学的に有意差を認めた。



年齢、前立腺癌診断時前立腺腫瘍マーカー (前立腺特異抗原) 値、T ステージ、グリーンソンスコア、遠隔転移の有無を因子に追加して多変量解析を行った結果では、同多型はハザード比 1.391 (1.044-1.855) で有意であった (多変量解析の結果: 次表)。

	ハザード比	95%信頼区間
rs12500426		
C アレル	1.0	
A アレル	1.391	1.044-1.855
年齢		
69 歳以下	1.0	
70 歳以上	1.602	1.090-2.165
診断時 PSA		
20 ng/mL 未満	1.0	
20 ng/mL 以上	1.387	0.980-1.981
T ステージ		
T1-T2	1.0	
T3-T4	0.884	0.368-1.235
グリーンソンスコア		
7 以下	1.0	
8 以上	2.203	1.597-3.603
遠隔転移		
なし	1.0	
あり	3.729	2.644-5.302

(5) Met160Val TMRSS2 遺伝子多型と前立腺癌発症リスクに関しては、同多型が日本人の孤発性前立腺癌の有意な発症リスク因子であることが判明した。CC 遺伝子型を持つ個体に対して孤発性前立腺癌発症リスクは、CT 遺伝子型では年齢調整オッズ比 (95%信頼区間) が 1.421 (1.031-1.962)、TT 遺伝子型では 1.927 (1.239-3.020)、CT+TT 遺伝子型では 1.531 (1.129-2.079) であった。アレル別に解析すると、T アレル保因では C アレル保因と比べて、年齢補正オッズ比 (95%信頼区間) が 1.388 倍 (1.125-1.714) であった。一方、ラテント前立腺癌に関しては有意差無く、この点においても臨床的な孤発性前立腺癌患者とラテント前立腺癌患者の遺伝的背景が異なることが示唆された。

## 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)

Maekawa S, Suzuki M, Arai T, Suzuki M, Kato M, Morikawa T, Kasuya Y, Kume H, Kitamuta T, Homma Y. TMRSS2 Met160Val polymorphism: significant association with sporadic prostate cancer, but not with latent prostate cancer in Japanese men. *Int J Urol*. 21 (12): 1234-1238, 2014. 査読有、doi: 10.1111/iju. 12578.

[学会発表] (計 5 件)

鈴木基文、TMPRSS2 Val160Met 多型と前立腺癌、第 101 回 日本泌尿器科学会総会、2013 年 4 月 27 日、札幌市・さっぽろ芸術文化の館

Motofumi Suzuki, TMPRSS2 Val160Met Polymorphism: Significant Association in Sporadic Prostate Cancer but not in Latent Cancer. 33<sup>rd</sup> Congress of the Societe Internationale D' Urologie, 2013 年 9 月 11 日、バンクーバー・カナダ

鈴木基文、前立腺ラテント癌：再考、第 78 回 日本泌尿器科学会東部総会、2013 年 10 月 19 日、新潟市・朱鷺メッセ

Motofumi Suzuki, The association between genetic variants identified by GWAS and prostate cancer risk and mortality. 29<sup>th</sup> Annual EAU (European Association of Urology) Congress, 2014 年 4 月 12 日、スウェーデン・ストックホルム

鈴木基文、GWAS で特定された一塩基多型と日本人における前立腺癌発症リスクおよび予後との関連について(第 2 報)、第 102 回 日本泌尿器科学会総会、2014 年 4 月 26 日、神戸市・神戸国際会議場

〔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：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等  
なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

鈴木 基文 (SUZUKI, Motofumi)  
東京大学医学部附属病院・臨床登録医  
研究者番号：50401063

### (2) 研究分担者

真田 昌 (SANADA, Masashi)  
京都大学・医学(系)研究科(研究院)・  
助教  
研究者番号：20529044

本間 之夫 (HOMMA, Yukio)  
東京大学医学部附属病院・教授  
研究者番号：40165626

小川 誠司 (OGAWA, Seishi)  
京都大学・医学(系)研究科(研究院)・  
教授  
研究者番号：60292900

佐藤 亜以子(松原 亜以子) (SATO, Aiko)  
京都大学・医学(系)研究科(研究院)・  
研究員  
研究者番号：70512573

### (3) 連携研究者

新井 富生 (ARAI, Tomio)  
東京都健康長寿医療センター・研究員  
研究者番号：20232019

### (4) 研究協力者

鈴木 穰 (SUZUKI, Yutaka)  
東京大学新領域創成科学研究科・教授  
研究者番号：40323646