

氏名・(本籍)	神田 壮平 (岩手)
専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第 869 号
学位授与の日付	平成 26 年 9 月 29 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Effects of functional genetic polymorphisms in the CYP19A1 gene on prostate cancer risk and survival (CYP19A1 遺伝子多型が前立腺癌発症リスクと予後に及ぼす影響)
論文審査委員	(主査) 教授 柴田 浩行 (副査) 教授 田中正光 教授 廣川 誠

## 学位（博士一甲）論文内容要旨

論 文 題 名（英文）

Effects of functional genetic polymorphisms in the CYP19A1 gene on prostate cancer risk and survival

論 文 題 名（和訳）

CYP19A1 遺伝子多型が前立腺癌発症リスクと予後に及ぼす影響

申請者氏名 神田 壮平

### 研 究 目 的

前立腺癌の発症と進行には性ホルモン、とりわけアンドロゲンの関与が示唆されている。アロマターゼ(CYP19)はテストステロン(TS)からエストラジオール(E2)へ、またアンドロステンジオン(ASD)からエストロン(E1)への変換を触媒する重要な酵素であり、CYP19 遺伝子多型が前立腺癌の発症リスクおよび前立腺癌患者の生命予後と関連することが報告されている。今回我々は、CYP19 遺伝子プロモーター領域に存在する 3 つの一塩基多型(SNP)である rs10459592、rs4775936、rs2470152 に注目し、それらが前立腺癌の発症リスクと生命予後に関与する機序の解明を目的として本研究を行った。

### 研 究 方 法

#### ① 3 か所の SNP が前立腺癌発症リスクに及ぼす影響の検討

前立腺癌患者 330 名と、健常対照 354 名の血液から DNA を採取し、3 か所の SNP ならびにそれらのハプロタイプが前立腺癌の発症に及ぼす影響について症例対照研究を行った。

#### ② 血清性ホルモンレベルと 3 か所の SNP との関連性の検討

血清性ホルモン値を測定した健常男性 164 例について、性ホルモンレベル (TS、E2、ASD、E1) と 3 つの SNP との関連を検討した。

#### ③ CYP19 遺伝子プロモーター活性と遺伝子多型との関連性の検討

SNP が CYP19 遺伝子プロモーター活性 (エクソン I.6 と PII) に及ぼす影響を、rs10459592-rs4775936 における A-G ハプロタイプと C-A ハプロタイプを導入した前立腺癌細胞株 PC3 と

DU145 を用いて、ルシフェラーゼレポーターアッセイにより検討した。

- ④ 3 か所の SNP が前立腺癌患者のアンドロゲン除去療法及び癌特異的生存率に及ぼす影響の検討  
SNP とアンドロゲン除去療法を受けた転移性前立腺癌患者 166 人の治療開始後 PSA 最低値と癌特異的生存との関連性を検討した。

## 研 究 成 績

- ① 症例対照研究では、3 か所の SNP のバリエーションアレル(rs2470152 C アレル、rs10459592 C アレル、rs4775936 A アレル)が、前立腺癌発症リスクの有意な低下と関連していた（それぞれ、オッズ比[OR]0.692、 $P=0.001$ ；OR 0.724、 $P=0.005$ ；OR 0.714、 $P=0.004$ ）。ハプロタイプ解析では、rs2470152-rs10459592-rs4775936 における T-A-G ハプロタイプが前立腺癌発症リスクの有意な上昇に、C-C-A ハプロタイプは前立腺癌発症リスクの有意な低下に関連していた（それぞれ OR 1.27、 $P=0.001$ 、OR 0.742、 $P=0.016$ ）。
- ② 健常男性における血清 E1/ASD 比は rs2470152 C アレル、rs10459592 C アレル、rs4775936 A アレルの用量依存的に増加していた（それぞれ、 $16.27 \pm 7.58$  vs  $16.86 \pm 5.93$  vs  $19.90 \pm 8.15$ 、 $P=0.025$ ； $15.49 \pm 5.68$  vs  $18.23 \pm 7.02$  vs  $21.59 \pm 8.73$ 、 $P=9.55 \times 10^{-4}$ ； $15.12 \pm 5.34$  vs  $18.36 \pm 6.93$  vs  $22.30 \pm 8.78$ 、 $P=6.23 \times 10^{-5}$ ）。
- ③ エクソン I.6 プロモーター活性は C-A ハプロタイプと比較して A-G ハプロタイプにより有意に上昇した（ $P=3.33 \times 10^{-3}$ ）。
- ④ rs4775936 のバリエーションアレルを有する転移性前立腺癌患者の癌特異的生存期間は、バリエーションアレルを持たない患者と比較して有意に短かった（52.1 vs 118.2 か月、 $P=0.040$ ）。

## 結 論

CYP19 遺伝子多型は、CYP19 遺伝子プロモーター活性を変化させることにより、性ホルモン環境に影響を及ぼし、結果として前立腺癌発症リスクおよび予後に関与していると考えられた。

# 学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査：柴田浩行

申請者：神田壮平

論文題名：Effects of functional genetic polymorphisms in the CYP19A1 gene on prostate cancer risk and survival（CYP19A1 遺伝子多型が前立腺癌発症リスクと予後に及ぼす影響）

## 要旨

前立腺癌の発症リスクとその進展にはアンドロゲンが関与することが示されている。CYP19（アロマターゼ）はテストステロン（TS）をエストラジオール（E2）へ、アンドロステンジオン（ASD）をエストロン（E1）へ変換する酵素で、このCYP19遺伝子の遺伝子多型は前立腺癌の発症リスクや生命予後と相関することが知られている。本研究はCYP19遺伝子のプロモーター領域に存在する3つの遺伝子多型（一塩基多型、single nucleotide polymorphism (SNP)）、rs10459592, rs4775936, rs2470152 について、それらによるCYP19遺伝子のプロモーター活性への影響、TS, E2, ASD, E1の各性ホルモンレベルへの影響、前立腺癌発症リスクへの影響、アンドロゲン除去療法への効果や生存期間への影響を調べる目的で行われた。

本研究によって得られた主な知見は以下の通りである。

1) CYP19 遺伝子のエクソン 1.6 プロモーターにおいて rs10459592 - rs4775936 ハプロタイプが A - G のものが、C - A よりも有意に高いプロモーター活性を示した。2) 性ホルモンレベルについては、各々 rs10459592C アレル、rs4775936 C アレル、rs2470152 A アレルのコピー数依存的に E1/ASD 比が増加していた。3) 前立腺癌発症リスクは rs10459592C アレル、rs4775936 C アレル rs2470152 A アレルが発症リスクの低下と有意な相関があった。4) rs4775936 A バリエントアレルの存在は生存期間を有意に短縮した。

以上から、CYP19 遺伝子のプロモーター領域の SNP である rs10459592, rs4775936, rs2470152 はアンドロゲンの発現を介して、前立腺癌の発症リスク、アンドロゲン除去療法への効果、生存期間などに関与することが示された。

#### 1) 研究の斬新性

ホルモン依存性の前立腺癌についてホストのアンドロゲン発現状況をゲノム疫学的な観点から *CYP19* 遺伝子のプロモーター SNP, rs10459592, rs4775936, rs2470152 について解析し、前立腺癌への疾患感受性や、その治療応答性などを明らかに示した点は斬新である。また、症例集積数、解析数は健常者、罹患者、併せて 684 例に達し、データの信頼性も高いと考えられる。

#### 2) 研究の重要性

ゲノムレベルでの SNP を用いた前立腺癌への疾患感受性の予測は、今後、前立腺癌の予防や早期スクリーニングなどの領域において重要な知見となる。また、治療応答性の予測は治療法選択のプレディクティブバイオマーカーとしての応用など、ゲノム薬理学的な観点でも意義深い知見である。

#### 3) 研究方法の正確性

レポーターアッセイ法によるプロモーター SNP による転写活性化能は予想とは異なる結果であり、この点は更なる探求が必要であるが、アーティフィシヤルな系であり、全般的なゲノム疫学的研究結果を大きく左右するものではないと思われた。SNP 解析に用いられた RFLP 法、性ホルモン測定のリジオイムノアッセイ法、RT-PCR 法、ルシフェラーゼレポーターアッセイ法、免疫組織化学などの各種実験手技は正確に行われたと評価される。また、データは統計学的に検証されている。

#### 4) 論旨の明瞭性

本学位論文で示された *CYP19* 遺伝子のプロモーター SNP の前立腺癌への疾患感受性や治療応答性への関与について、論旨に矛盾や錯誤、また結果解釈の著しい誇張などはなく、データに沿って明瞭に記載されている。

また、本論文は *International Journal of Cancer* 誌に投稿し、審査の結果、受理された (*Int J Cancer*. 2014 May 7. doi: 10.1002/ijc.28952.) ように外部査読においても十分な評価を得ている。

以上の観点から、本論文は学位を授与するに十分な条件を備えているものと判定される。