

論文の内容の要旨

論文題目 CYP2B6 遺伝子 Lys262Arg 多型と前立腺癌発症に関する検討
指導教員 本間之夫 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 17 年 4 月入学

医学博士課程

外科学専攻

黒崎 剛之

1. 緒言

我が国において前立腺癌罹患率及び死亡率は年々上昇しており、わが国における公衆衛生という面からも大きな問題となりつつある。前立腺癌のほとんどはアンドロゲン依存性であり、診断時に遠隔転移を伴う症例であっても抗アンドロゲン療法を行うことで著明な転移巣の縮小化と生存期間の延長が期待できる。しかし、抗アンドロゲン療法の効果は永続的なものとは言えず、高い割合でその効果は減弱して前立腺癌は再燃し、アンドロゲン非依存性となり、治療に苦慮する。アンドロゲンはステロイドホルモンの一つであり、男性の生殖器の分化と成熟及び第二性徴に関与している。アンドロゲンのうちテストステロンとジヒドロテストステロンは成人男性において特に重要である。テストステロンは精巣で合成され、副腎性アンドロゲンの生成経路と同様にコレステロールやプレグネノロンからつくられる。ジヒドロテストス

テロンは生物学的活性が最も高いアンドロゲンで約 25%が精巣で分泌されるが、多くは 5 α -リダクターゼによってテストステロンから変化する。

テストステロンは肝臓及び前立腺で不活性化されるが、両組織においてチトクローム P450 (CYP)が作用している。CYP には多数の分子種があり、外来性化学物質の代謝にかかわるヒトの分子種だけでも 20 種類近くが知られている。このうちの CYP2B6 は肝臓においてテストステロンを水酸化し、不活性化する。ラットによる実験では前立腺内のジヒドロテストステロンの不活化にも CYP2B6 が関わっていると報告されている。

CYP2B6 遺伝子は 19 番染色体長腕に存在し、データベース上では 36 か所の coding single nucleotide polymorphism (SNP)が存在する。これらの SNP が薬剤やステロイドホルモンの代謝に具体的にどのような役割を負っているかは未だ不明な部分が多い。しかし、いくつかの SNP は肝臓における CYP2B6 タンパクの発現量を減少させることが報告されている。仮に、これらの遺伝子多型がタンパクの発現量を減少させることによってテストステロンの代謝活性が低下するのであれば、この多型が前立腺癌の進行に影響を与えている可能性が考えられる。よって本研究では CYP2B6 遺伝子多型と前立腺癌の発症に関して検討することとした。

また、近年前立腺癌治療前血中テストステロン値が前立腺癌のグリソンスコアやクリニカル T ステージと関連するという報告が散見される。よって本研究では治療前血中テストステロン値と遺伝子型、グリソンスコア、クリニカル T ステージとの関係についても検討を行った。

2. 目的

テストステロンの代謝に関わる CYP2B6 をコードする既知の SNP である Lys262Arg 遺伝子多型と前立腺癌発症リスク、グリソンスコアとクリニカル T ステージ及び治療前血中テストステロン値との相関を検討した。

また、ラレント癌と遺伝子多型の関係についても検討した。

3. 対象と方法

3.1 患者背景

病理組織学的に前立腺癌と診断された 350 症例を対象（患者群）とした。この際、家族性および遺伝性と考えられる前立腺癌患者は除外した。治療前血中テストステロンは患者群のうちの 104 人から採取可能であった。

コントロール群には東京都老人医療センターの剖検症例のうち、前立腺癌を含むいずれの悪性腫瘍にも罹患していない男性非担癌患者の集団から、年齢と居住地域を調整した 328 例を選出した。さらに、ラテント群として同じく東京都老人医療センターの剖検症例のうち、前立腺ラテント癌と診断された 114 例を選出した。各群の比較を表 1 に示す。

3.2 Lys262Arg CYP2B6 遺伝子多型の判定方法

DNA は患者の末梢血白血球（コントロール群においては腎臓）から抽出したゲノム DNA を使用し、DNA 濃度は 100 ng/ μ L に調整した。遺伝子タイピング方法には TaqMan 法を用いた。さらに TaqMan 法によるタイピングの結果を Direct sequence 法によって確認した。両者の結果は 100%一致した。

4. 結果

4.1 Lys262Arg CYP2B6 遺伝子多型タイピングの結果

各群における Lys262Arg 遺伝子多型の遺伝子型を表 2 に示した。年齢を調整した各群における比較にて Arg/Arg 遺伝子型を持っている患者群はコントロール群に比べて有意に前立腺癌の有病率が高かった。また、少なくとも一つの Arg アレルを持つ患者群はコントロール群

に比べて有意に前立腺癌の有病率が高かった。アレル頻度においても、Arg アレルを持つ患者群はコントロール群に比べて有意に前立腺癌の有病率が高かった。また、患者群とラテント群との比較において、Arg/Arg 遺伝子型を持っている患者群はラテント群に比べて有意に臨床癌の有病率が高かった。また、少なくとも一つの Arg アレルを持つ患者群はラテント群に比べて有意に臨床癌の有病率が高かった。アレル頻度においても、Arg アレルを持つ患者群はラテント群に比べて有意に前立腺癌の有病率が高かった。これに対しコントロール群とラテント群の比較においてはいずれも有意な差を認めなかった。

4.2 患者の背景因子の比較

患者群 350 症例について遺伝子型とグリソンスコア、クリニカル T ステージ、治療前血清テストステロン値をそれぞれ比較検討した。ただし、治療前血清テストステロン値については測定し得た 104 例を対象とした。グリソンスコアについては 2 から 7A (グリソンスコア 3+4)までを low 群、7B (グリソンスコア 4+3)から 10 までを high 群とし、クリニカル T ステージについては T1-T2 を low-stage 群、T3-T4 を high-stage 群とし、二群に分けて検討した。治療前血清テストステロン値については平均値を比較した。

クリニカル T ステージとの比較において、low-stage 群と high-stage 群との間に有意差を認めなかった (表 3)。グリソンスコアについては少なくとも一つの Arg アレルを持つ患者群はグリソンスコアが有意に低かった。アレル頻度においても、Arg アレルを持つ患者群はグリソンスコアが有意に低かった (表 4)。各グループにおける治療前血清テストステロン値は、グリソンスコアに関しては low 群が有意に高値を示し、クリニカル T ステージ に関しては low-stage 群の方が有意に高値を示した。治療前血清テストステロン値と Lys262Arg 遺伝子多型の遺伝子型との間には有意な相関は認めなかった (図 1)。

5. 考察

CYP2B6 は前立腺癌の進行に深くかかわっているテストステロンの代謝に関与しているが、CYP2B6 遺伝子多型と前立腺癌の関係についての報告は、現在のところ PubMed 上で検索し得なかった。本研究においては、Lys262Arg 遺伝子多型と前立腺癌の発症およびグリソンスコア、クリニカル T ステージ、治療前血清テストステロン値を検討した。このうち、前立腺癌の有病率とグリソンスコアにおいて Lys262Arg 遺伝子多型との有意な相関が認められた。すなわち、Arg アレルを持つ患者群の方が前立腺癌の有病率が高く、かつ患者群のグリソンスコアは低い、という結果を得た。これにより、Lys262Arg 遺伝子多型が前立腺癌発症に関する遺伝子マーカーとなり得る可能性が示唆され、またグリソンスコアとの関連から予後を推測する因子の一つにもなり得る可能性が示唆された。

CYP2B6 遺伝子多型がテストステロンの代謝に影響を与えている可能性については前述したが、実際にこれが前立腺癌の病理にどのように関わっているのかは不明である。本研究において、治療前血中テストステロン値はグリソンスコア及びクリニカル T ステージとの間には有意な差を認めたが、Lys262Arg 遺伝子多型の遺伝子型との間には有意な相関は認められなかった。この理由についてはいくつかの仮説が考えられるが本研究では明らかにすることはできず、今後の検討課題となった。

本研究では臨床癌に加えラテント癌についても検討した。臨床的に前立腺癌の徴候が認められず、死後剖検によりはじめて前立腺癌の存在を確認した症例をラテント癌と呼ぶ。前立腺癌の確定診断に必須な生検方法は近年著しい進歩をとげており前立腺癌の早期癌発見率は高まっているが、この中には小病巣のまま進行せず臨床的な意義の低い癌 (Indolent cancer) が 10%の割合で存在するといわれている。前立腺癌の根治的な治療に伴う有害事象は無視できないものであり、過剰治療の懸念がつきまとう。よって Indolent cancer をいかにして同定するかが現在の前立腺癌治療の課題となっているが、現在までの検討では既存の生

検所見の病理学的診断や PSA の値だけでは治療の必要性の有無を十分には判断できないことが示唆されており、新たな予測マーカーの必要性が改めて示されている。それには臨床癌とラテント癌の遺伝学的・病理学的差異を決定することが必要と思われる。本研究の結果からは、ラテント群は患者群と異なる特徴を持つ可能性が示唆され、臨床癌とラテント癌に差異があるという仮説が支持された。しかし、この結果は現在までの諸家の報告とは異なるものであり、ラテント癌の遺伝学的・病理学的特徴をさらに明らかにしていくことが今後の研究課題となった。

6. まとめ

Lys262Arg 遺伝子多型は日本人において前立腺癌の有病率及びグリソンスコアと関連することが明らかにされた。Lys262Arg 遺伝子多型が前立腺癌における発症リスク及び予後の予測に有用である可能性が示唆された。また、ラテント癌が遺伝学的に臨床癌と異なる性質をもつ可能性が示唆された。

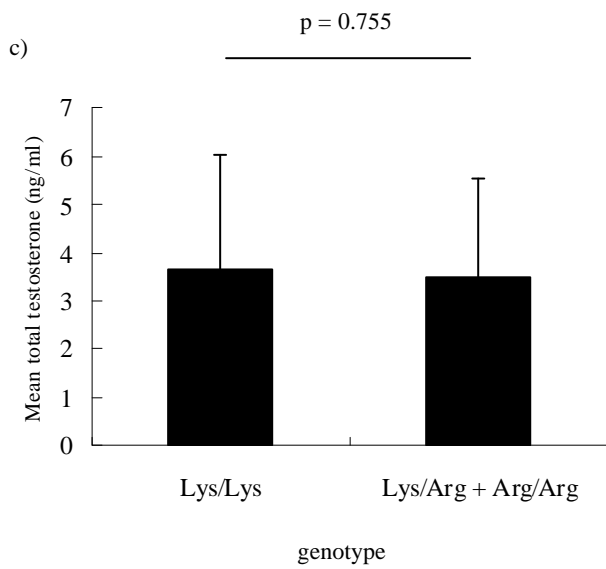
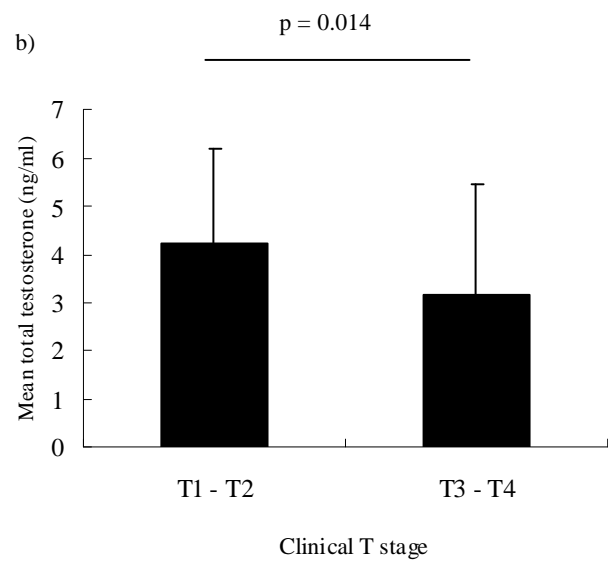
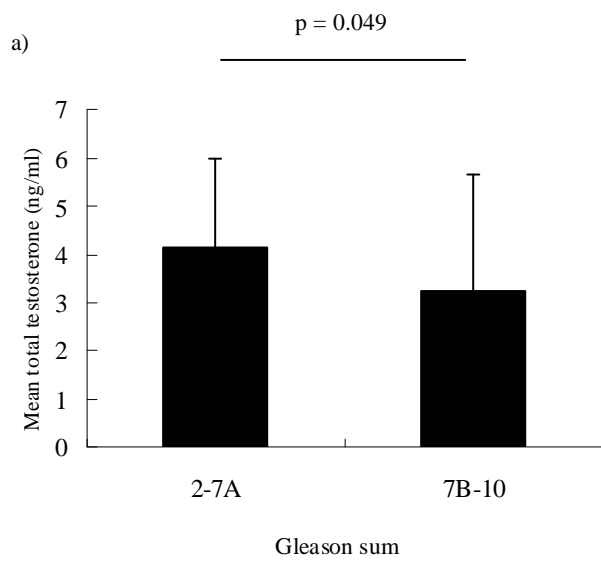


図 1 治療前血中テストステロン値とグリ
(a)、クリニカル T ステージ(b)、Lys262Arg 遺
の遺伝子型(c)との比較

表1 各群の比較

	No. of patients	Age	Clinical T stage		Gleason Score	
		Mean \pm SD (Range)	T1 to T2	T3 to T4	2 to 7A	7B to 10
Case	350	71.0 \pm 7.9 (48 to 89)	147	203	169	181
Control	328	79.2 \pm 9.2 (49 to 100)	NA	NA	NA	NA
Latent	114	81.8 \pm 7.6 (66 to 98)	NA	NA	NA	NA

SD, Standard deviation.

NA, Not applicable.

表2 各群におけるCYP2B6遺伝子Lys262Arg多型の遺伝子型

		No. of patients (%)			OR (95%CI)			P value	
		Case	Control	Latent	Case vs control	Case vs Latent	Latent vs control	Case vs control	Case vs Latent
Genotype									
Lys262Arg									
	Lys/Lys	176 (50.3)	187 (57.0)	68 (59.6)	1.0 (Reference)	1.0 (Reference)	1.0 (Reference)		
	Lys/Arg	135 (38.6)	119 (36.3)	42 (36.8)	1.421 (0.995 to 2.036)	1.712 (0.998 to 2.138)	0.971 (0.620 to 1.519)	0.054	0.050
	Arg/Arg	39 (11.1)	22 (6.7)	4 (3.5)	2.202 (1.165 to 4.284)	3.942 (1.322 to 11.10)	0.500 (0.166 to 1.503)	0.017	0.026
	Lys/Arg + Arg/Arg	174 (49.7)	141 (43.0)	46 (40.4)	1.547 (1.103 to 2.179)	1.949 (1.148 to 2.223)	0.897 (0.582 to 1.384)	0.012	0.012
Allele frequency	A allele (Lys)	0.696	0.752	0.781	1.0 (Reference)	1.0 (Reference)	1.0 (Reference)		
	G allele (Arg)	0.304	0.248	0.219	1.485 (1.198 to 2.217)	1.828 (1.198 to 2.217)	0.850 (0.593 to 1.218)	0.004	0.005
HWE	P value	0.250	0.875	0.720					

OR, Age adjusted odds ratio.

CI, Confidence interval.

HWE, Hardy-Weinberg equilibrium

表3 CYP2B6遺伝子Lys262Arg多型とクリニカルTステージの関係

		No. of patients (%)		OR (95%CI)
		Clinical stage		
		Low-stage (T1 and T2)	High-stage (T3 and T4)	
Genotype				
Lys262Arg				
	Lys/Lys	75 (51.0)	101 (49.8)	1.0 (Reference)
	Lys/Arg	55 (37.4)	80 (39.4)	1.080 (0.685 to 1.703)
	Arg/Arg	17 (11.6)	22 (10.8)	0.961 (0.477 to 1.935)
	Lys/Arg + Arg/Arg	72 (49.0)	102 (50.2)	1.052 (0.688 to 1.608)
Allele frequency				
	A allele (Lys)	0.697	0.695	1.0 (Reference)
	G allele (Arg)	0.303	0.305	1.013 (0.731 to 1.404)

OR, Odds ratio.

CI, Confidence interval.

表4 CYP2B6遺伝子Lys262Arg多型とグリソンスコアの関係

		No. of patients (%)		OR (95%CI)	P
		Gleason sum			
		Low (2 to 7A)	High (7B to 10)		
Genotype					
Lys262Arg					
	Lys/Lys	75 (44.4)	101 (55.8)	1.0 (Reference)	
	Lys/Arg	72 (42.6)	63 (34.8)	0.650 (0.414 to 1.020)	0
	Arg/Arg	22 (13.0)	17 (9.4)	0.574 (0.285 to 1.155)	0
	Lys/Arg + Arg/Arg	94 (55.6)	80 (44.2)	0.632 (0.414 to 0.964)	0
Allele frequency					
	A allele (Lys)	0.657	0.732	1.0 (Reference)	
	G allele (Arg)	0.343	0.268	0.701 (0.507 to 0.968)	0

OR, Odds ratio.
CI, Confidence interval.