[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名　　黒崎　剛之

我が国において前立腺癌罹病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る。主要なアンドロゲンの一つであ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。CYP2B6 遺伝子の一塩基多型 (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 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について検討したものである。また、前立腺ラテント癌と遺伝子多型の関係についても併せて検討しており、下記の結果を得ている。

1. CYP2B6 遺伝子 Lys262Arg 多型において、Arg アレルを持つ群は前立腺癌の有病率が有意に高かった(オッズ比 1.485、95%信頼区間 1.136-1.946、P = 0.004)。
2. CYP2B6 遺伝子 Lys262Arg 多型において、Arg アレルを持つ群は前立腺癌のグリソンスコアが有意に低かった(オッズ比 0.701、95%信頼区間 0.507-0.968、P = 0.038)。
3. CYP2B6 遺伝子 Lys262Arg 多型において、クリニカル T ステージに関しては、low-stage 群と high-stage 群との間に有意差を認めなかった。
4. 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 low 群が有意に高値を示した(P = 0.049)。
5. 治療前血清テストステロン値は、クリニカル T ステージに関して low-stage 群が有意に高値を示した(P = 0.014)。
6. 治療前血清テストステロン値と CYP2B6 遺伝子 Lys262Arg 多型との間には有意な相関は認めなかった(P = 0.755)。
7. CYP2B6 遺伝子 Lys262Arg 多型において、患者群とコントロール群との比較では有意な差が認められたのに対し、ラテント群とコントロール群との間では有意な

差が認められなかった。

以上より、本論文はCYP2B6遺伝子Lys262Arg多型が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を明らかにし、CYP2B6遺伝子Lys262Arg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を示唆した。本研究は現在までは未知であったCYP2B6遺伝子多型と前立腺癌の関係の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。