

京都大学	博士 (医学)	氏 名	赤松 秀輔
論文題目	Genome-wide association study of prostate cancer in Japanese. (日本人における前立腺癌のゲノムワイド関連解析)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>[背景]前立腺癌は欧米では固形癌のなかでも頻度が高く、アジアでも急増している。前立腺癌は生物学的に多様な疾患で、遺伝・環境要因が複雑に影響し発症に至るとされている。また、前立腺癌においては人種が大きなリスク因子であり、遺伝的背景が強いとされているが、主たる原因遺伝子は同定されていない。本研究では、単塩基多型 (SNP) に基づくゲノムワイド関連解析 (GWAS) を用いて日本人における前立腺癌罹患に関わる遺伝子領域を同定すること、および、同定された領域の中から関連 SNP や遺伝子を絞り込み、機能的意義をもつ SNP や発症に至る新規経路を同定することを目的とした。</p> <p>[方法]まず、バイオバンクジャパンに登録された前立腺癌患者 4, 584 人、コントロール 8, 801 人の DNA を用いて、2 段階の GWAS を行った。その結果、5 つの遺伝子領域が新規に前立腺癌罹患に関わる ($P < 1 \times 10^{-7}$) ことを報告した (参考論文 1)。次に、2 段階 GWAS の結果、前立腺癌との関連が示唆された ($P < 1 \times 10^{-4}$) 9 領域について、新たに 3 つの独立した日本人サンプル (前立腺癌患者 2, 557 人、コントロール 3, 003 人) の解析を行い、GWAS を含む計 7, 141 人の前立腺癌患者、11, 804 人のコントロールのメタ解析を行った。さらに、新規に発見された領域の詳細なマッピングおよび領域内の遺伝子の前立腺組織での発現解析を行い、前立腺癌罹患関連遺伝子の同定を行った。一方、日本人・欧米人で前立腺癌罹患と関連していた <i>8p21</i> 領域では同定された領域内に前立腺の癌抑制遺伝子 <i>NKX3.1</i> が存在したため、EMSA, ルシフェラーゼアッセイ, ChIP により同領域内の機能的 SNP の同定とその機能解析を行った。</p> <p>[結果]メタ解析により、<i>3p11.2</i>、<i>10q26</i>、<i>11q12</i> の 3 遺伝子領域が新たに有意に前立腺癌罹患と関連していた ($P < 5 \times 10^{-8}$)。また、最近欧米より報告のあった <i>2p11</i> 領域についても日本人において前立腺癌罹患と関連している ($P = 1.08 \times 10^{-7}$) ことを確認した。<i>2p11</i> 領域では癌罹患関連 SNP のリスクアレルで前立腺における <i>GGCX</i> 遺伝子の発現が低下しており、また、前立腺癌組織の免疫染色では 36 検体中 31 検体において <i>GGCX</i> の発現が癌部において非癌部と比較して低下していた。<i>GGCX</i> はビタミン K を補酵素としてタンパク質のグルタミン酸残基のカルボキシル化を行う酵素で、複数の標的タンパク質の活性化に関わる。<i>in vitro</i> では <i>GGCX</i> がビタミン K と協調して前立腺癌細胞株の増殖を抑制しており、<i>GGCX</i> の癌抑制作用が裏付けられた。一方、<i>8p21</i> 領域では、<i>NKX3.1</i> の 5' UTR の SNP のリスクアレルにおいて転写因子 Sp1 の結合親和性が上昇し、<i>NKX3.1</i> プロモーターの転写活性が低下していた。正常前立腺組織を用いた発現解析においても、同 SNP のリスクアレルを有する群で有意に <i>NKX3.1</i> の発現量が低下していた。</p> <p>[結語]日本人における前立腺癌の GWAS において、これまで欧米の GWAS では報告されてこなかった罹患関連領域が複数、新規に同定され、前立腺癌発症に関わる遺伝的背景が人種ごとに異なることが確認された。この遺伝的背景の差異が前立腺癌発症率の人種差の要因の一つであると考えられた。また、GWAS で同定された領域内の SNP が機能的に前立腺癌発症に関わる遺伝子の発現調整に関わっていることが示され、GWAS の新規発症関連分子の同定における有用性が確認された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

前立腺癌においては人種が大きなリスク因子であり、遺伝的背景が強いとされているが、主たる原因遺伝子は同定されていない。申請者は、単塩基多型 (SNP) に基づくゲノムワイド関連解析 (GWAS) を用いた日本人における前立腺癌罹患に関わる遺伝子領域の同定、および、関連遺伝子領域内の、機能的意義をもつ SNP の同定を行った。まず、前立腺癌患者 4, 584 人、対照群 8, 801 人の DNA を用いて、2 段階の GWAS を行い、5 つの新規前立腺癌罹患関連遺伝子領域を同定した。次に、2 段階 GWAS において前立腺癌との関連が示唆された 9 領域について、3 つの独立したサンプルの解析を行い、GWAS を含む計 7, 141 人の前立腺癌患者、11, 804 人の対照群のメタ解析を行った。その結果、新たに *3p11.2*、*10q26*、*11q12* の 3 遺伝子領域を前立腺癌罹患関連遺伝子領域として同定した。また、日本人、欧米人に共通した前立腺癌罹患関連領域である *8p21* 領域では、前立腺における癌抑制遺伝子である *NKX3.1* の 5' UTR の SNP のリスクアレルにおいて転写因子 Sp1 の結合親和性が増強し、*NKX3.1* の発現量が低下していた。正常前立腺組織においても、同 SNP のリスクアレルを有する群で有意に *NKX3.1* の発現量が低下しており、同 SNP が *NKX3.1* の発現量調節を介して前立腺癌罹患に関わると考えられた。

以上の研究は日本人における前立腺癌の遺伝的背景の解明に貢献し前立腺癌発症機序の解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 25 年 2 月 6 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降