

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）		
（論文内容の要旨）			
[背景]前立腺癌は欧米では固形癌のなかで最も頻度が高く、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や発癌に至る新規経路を同定することを目的とした。 [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（$P<1\times10^{-7}$）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（$P<1\times10^{-4}$）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8p21領域では同定された領域内に前立腺の癌抑制遺伝子NKX3. 1が存在したため、EMSA,ルン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。 [結果]メタ解析により、3p11. 2、10q26、11q12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（$P<5\times10^{-8}$）。また、最近欧米より報告のあった2p11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（$P=1.08\times10^{-7}$）ことを確認した。2p11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GGCX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GGCXの発現が癌部において非癌部と比較して低下していた。GGCX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。in vitroではGGCX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、GGCXの癌抑制作用が裏付けられた。一方、8p21領域では、NKX3. 1の5'UTRのSNPのリスクアレルにおいて転写因子Sp1の結合親和性が上昇し、NKX3. 1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NKX3. 1の発現量が低下していた。 [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の新規発癌関連分子の同定における有用性が確認された。			

（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 <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の結合親和性が増強し、<i>NKX3-1</i> 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 <i>NKX3-1</i> の発現量が低下しており、同SNPが <i>NKX3-1</i> 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