

厚生労働科学研究費補助金
第3次対がん総合戦略研究事業
(H19-3次がん一般-016)

遺伝子不安定性の機能解析及び遺伝子変異推測モデルの構築による乳癌卵巣癌ハイリスクキャリアーの同定と発症予防法の確立に関する研究

平成19年度

総括・分担研究報告書

平成19年4月

主任研究者 田中 憲一

目次

I 総括研究報告書

遺伝子不安定性の機能解析及び遺伝子変異推測
モデルの構築による乳癌卵巣癌ハイリスクキャリアー
の同定と発症予防法の確立

田中 憲一

..... 1

(資料) 1. 卵巣がん家族歴に関するアンケート用紙

2. 健常婦人の家族歴に関するアンケート用紙

II 分担研究者報告

1. 新潟県内における乳癌患者の家族歴調査

畠山 勝義

..... 13

(資料) 1. 乳がん家族歴に関するアンケート用紙

2. 卵巣癌特異的染色体異常やヘテロ接合性消失の

ゲノム網羅的同定に関する研究

..... 21

井ノ上 逸郎

III 研究成果の刊行に関する一覧表

..... 25

IV 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)

総括研究報告書

遺伝子不安定性の機能解析及び遺伝子変異推測モデルの構築による 乳癌卵巣癌ハイリスクキャリアーの同定と発症予防法の確立

主任研究者 : 田中 憲一 新潟大学教育研究院 医歯学系:産科婦人科学 教授

研究要旨

新たな乳癌・卵巣癌発症予防管理システムを構築し、乳癌・卵巣癌発症の危険性を有するハイリスクグループの抽出を行うことを目的に、新潟県内における乳癌患者の家族歴アンケート調査を行った。卵巣癌や乳癌は、他の癌種と同様、細胞遺伝学的異常を伴うことが知られているものの、染色体不安定性に関わる遺伝要因が十分明らかになっているとはいえないことより、SNP アレイとよばれるゲノム網羅性の高いマイクロアレイを用いて、卵巣癌ゲノム特異的染色体構造異常領域をゲノム全域から体系的に解析した。卵巣癌-正常ゲノム対サンプルにおける比較解析から、卵巣癌ゲノムは、1コピー重複・欠失といったアレル特異的コピー数変化の出現頻度が非常に高いという特徴を有することが明らかになった。このような染色体不安定性に関する特徴は、BRCA1 変異陽性(キャリアー)家族性卵巣癌、孤発性卵巣癌のいずれにおいても認められ、卵巣癌に共通する特性であると考えられる。来年度以降、乳癌においても、癌-正常対サンプル間の比較解析を行い、染色体不安定性パターンについての癌種による異同を調べるとともに、発癌感受性に関わる遺伝要因の同定を目指す。

分担研究者

井ノ上 逸朗

東海大学医学部 基礎医学系 教授

畠山 勝義

新潟大学教育研究院医歯学系:外科学 教授

八幡哲郎

新潟大学教育研究院医歯学系:産科婦人科学

講師

関根正幸

新潟大学医歯学総合病院産科婦人科学 助教

A. 研究目的

乳癌卵巣癌家系内の癌発症リスクを算出する場合、罹患者の BRCA1,2変異検索が最も効率的であるが受託遺伝子解析ではコストの点、研究室ベースでは労力と特許の問題があり、BRCA1,2異常についての遺伝子検査は十分に行われていない。欧米諸国でも事情は同様であり、近年、米国において被験

者のがん罹患歴、家族歴などに基づいてBRCA1, 2変異の頻度を推測するClausモデル、Gailモデルなどが考案され有用性が示されている。しかしながら、欧米人と日本人ではBRCA1, 2変異型の種類、頻度が異なっている点を考慮すると、欧米人を対象としたモデルを日本人に適用するのは危険であり、我が国独自のモデルを構築する必要がある。我々はこれまでに家族性乳癌卵巣癌101家系を全国的に集積し、57家系でBRCA1変異を検出しているが、いまだ患者以外の構成員での正確な予後調査、BRCA1異常についての遺伝子検査は十分に行われておらず、我が国における正確な浸透率は算出されていない。以上よりまず第一に、第2度近親者までの詳細な家系内調査と遺伝子検査を行い、BRCA1変異推測モデルの検証、正確な浸透率の算定を行う。一方、最近、ヒトゲノムコピー数多型の概念が発表され、コピー数が1コピーに減少している遺伝子において発現の低下と疾患感受性への関連が示唆されている。BRCA変異を有する癌組織では、ほぼ全例にBRCA1領域のLOH(欠失)が認められることから、DNA修復能あるいは遺伝子不安定性に関与する遺伝子群を、未知のものも含めて解析し、BRCA1キャリアの中から若年発症のさらなるハイリスク群を抽出するアプローチは有意義かつ急

務である。以上本研究では、発症予防、検診制度の確立、治療法開発の観点から、乳癌卵巣癌家系の発症リスクを、家系情報・浸透率などの集団遺伝学的推計だけでなく、個々の細胞学的なDNA修復、遺伝子不安定性から予知し、有効な予防法の確立に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

(1) 卵巣がん患者の家族歴に関するアンケート調査(田中憲一、八幡哲郎、関根正幸担当)

新潟大学医歯学総合病院および新潟県内主要施設*にて治療を行った、上皮性卵巣がん癌患者に対し、第2度近親者までの血縁者に関する乳癌、卵巣癌の罹病調査を実施した。なお、アンケート調査は主治医による聞き取り調査を行った。

※ 新潟県内主要施設は以下の6施設

新潟県立がんセンター
新潟県立新発田病院
新潟市民病院
長岡赤十字病院
厚生連長岡中央病院
済生会新潟第2病院

患者より回収したアンケートを集計し、卵巣癌患者における、第2度近親者までの家族歴の頻度、一般集団との比較、乳癌患者を家系に有する患者の乳癌発

症の頻度などについて解析した。

健常者を対象に同様のアンケート調査を行い、一般集団における乳癌・卵巣癌発症リスクを集計し、乳癌患者を乳癌家族歴を有する場合の発症リスクを相対危険度として算出した。

(2) 乳がん患者の家族歴に関するアンケート調査(担当 畠山 勝義)

新潟大学医歯学総合病院および新潟県内主要施設*にて治療を行った、浸潤乳癌患者に対し、第2度近親者までの血縁者に関する乳癌、卵巣癌の罹病調査を実施した。

※ 新潟県内主要施設は以下の5施設

新潟県立がんセンター

新潟県立新発田病院

新潟県立中央病院

新潟市民病院

長岡赤十字病院

患者より回収したアンケートを集計し、乳癌患者における、第二度近親者までの家族歴の頻度、一般集団との比較、乳癌患者を家系に有する患者の乳癌発症の頻度などについて解析した。

また1994年にClausらにより発表された、米国における家族歴を有する女性の乳癌発症の危険率の推定モデルが本邦女性にも適応可能かどうか検討した。

(3) 卵巣癌特異的染色体異常やヘテロ接合性消失の同定に関する研究(井ノ

上逸朗担当)

卵巣癌ゲノムにおけるアレル特異的変化も研究対象とするために、Genome-Wide Human SNP Array 5.0 (Affymetrix 社)を用いて解析を行った。卵巣癌および正常組織(43 対対応サンプル:孤発性 33 対、BRCA1 キャリアー家族性 10 対)からのゲノム DNA サンプルを用いて、ゲノム構造変化を高密度に分析した。また、卵巣癌罹患者の正常ゲノムにおける遺伝性のゲノム構造多型頻度を推定するために、BRCA1 キャリアー正常ゲノム 10 サンプルも解析に供した。

(倫理面への配慮)

アンケート調査、遺伝子解析を開始するにあたって、文部科学省・厚生労働省、「疫学研究の倫理指針」、および文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、全ての研究参加施設における倫理委員会の承認を得た後、研究を開始した。

C. 研究結果

(1) 卵巣がん患者アンケート

コントロールとしての健常人より584名のアンケート、卵巣がん患者からは289名のアンケート結果が得られた。卵巣がん患者の年齢分布は20歳から77歳まで分布し、平均年齢は53.4歳であった。

乳がん家族歴を有する患者の頻度は第一度近親者で9.0% (289名中26名)、第2度近親者で16.3% (289名中47名)であった。卵巣がん家族歴を有する患者の頻度は第1度近親者で1.6% (289名中5名)、第2度近親者で4.2% (289名中12名)であった。

次いで家族歴の有無により、発症年齢を比較したところ、乳がんの家族歴ありの患者の平均発症年齢は52.3歳であり、家族歴なしの患者の平均発症年齢53.7歳と同一であった。卵巣がん患者では家族歴なしの患者の平均発症年齢が53.7歳であるのに比較し、家族歴ありの患者の平均発症年齢が49.0歳と有意 ($p=0.037$) に低下していた。

卵巣がん患者の同胞内発症について解析を行った。卵巣がん患者289名は348名の同胞を有し、348名中19名 (5.5%) の乳がん患者が認められたが、卵巣がん患者は1名も認められなかった。同胞内の乳がん発症の危険率を検証するために、正常コントロールとの比較を行った。正常コントロールでは686名の同胞を有し、8名 (1.2%) の頻度で乳がん患者が観察された。以上、卵巣がん患者同胞における乳がん発症危険率は (卵巣がん患者の発症率 / 正常コントロール発症率) = $5.5\% / 1.2\% = 4.68$) 約5倍高いことが示された。

卵巣がん患者の母親における乳がんおよび卵巣がんの発症率は289名中、11

名 (3.8%)、5名 (1.6%) であり、一般集団では乳がんおよび卵巣がんの頻度は、21名 (3.8%)、4名 (0.7%) であった。これら母親における発症危険率は乳がんでは変わらない (患者群 = 3.8%、一般集団 = 3.8%) のに反し、卵巣がんでは2.37倍 ($1.6/0.7=2.37$) 発症危険率が高いことが示された。

(2) 乳がん患者アンケート

新潟大学医歯学総合病院および各協力施設より、626名の乳がん患者アンケートが集積された。

乳がん患者の発症年齢は28歳から82歳に分布し平均発症年齢は53.8歳であった。これら626名の乳がん患者における、乳がんの家族歴について解析したところ、第2度近親者までに乳がん患者を認めるものは、144名であり、23.0% (144/626) の頻度であった。このうち第1度近親者に乳がん患者を有する者は64名認められ、10.2% (64/626) の頻度であった。

乳がんの家族歴の有無による発症年齢を比較したところ、家族歴の認められない乳がん患者482名の平均発症年齢が54.3歳であるのに比較し、家族歴を有する144名の平均発症年齢は52.1歳であり、有意差 ($p=0.03$) をもって家族歴を有する患者群が低年齢であった。

次いで、乳がん患者における卵巣がん

の家族歴の有無について解析を加えた。

第2度近親者までの親族に卵巣がん患者を有する者は27名であり、4.3% (27/626) の頻度であった。その中で第1度近親者に卵巣がん患者を有する者は16名で、2.6% (16/626) の頻度であった。卵巣がんの家族歴を有する患者群と家族歴を有さない患者群間での平均発症年齢を比較したところ、家族歴なしの患者599名の平均発症年齢が54.0歳であるのに反し、家族歴ありの患者27名の平均発症年齢は49.7歳と有意 ($p=0.05$) に低下していることが観察された。

さらに第1度近親者における乳がんの発症危険率を母親と同胞に分けて解析を加えた。

乳がん患者626名のうち母親に乳がんを認めた者は18名であり、発症率は2.9% (18/626) であった。健常人516名の母親の乳がんは19名認められ、発症率3.6% (19/516) であり、健常人集団と乳癌患者集団間で乳がんの母親を持つ頻度はほぼ同一であり、発症危険率の変化は観察されなかった。

健常人集団516名の同胞は659名であり、その中で8名の乳がん患者が観察され、その頻度は1.2% (8/659) であった。対象とした乳がん患者の同胞の数は923名であり、その中で41名の乳癌患者が観察され、その頻度は4.4% (4

1/923) であった。乳がん患者を40歳以下の若年者に限ると、同胞内の乳がん患者は5名観察され、その頻度は10.2% (5/49:40歳以下の乳がん患者数) であった。

乳がん患者の同胞内での乳がん患者の頻度は健常人の1.2%に比較して、4.4%と高く、発症危険率は3.7倍上昇することが観察された。さらに40歳以下の乳がん患者に限ると発症危険率は8.5倍に上昇することが観察された。

(3) 卵巣癌特異的染色体異常やヘテロ接合性消失の同定に関する研究

卵巣癌ゲノム、正常ゲノムにおける SNP 遺伝子型コール率 (SNP 数 440,794) は、それぞれ 98.36% ($N=43$)、99.34% ($N=53$) となり、信頼性の高いデータが取得されたと考えた。次いで、正常ゲノムにおけるゲノム構造多型の出現頻度につき、BRCA1 キャリアー群および孤発性群の間で比較したところ、BRCA1 キャリアー群で高頻度出現する傾向を認めたものの (38.9% vs. 24.2%)、統計学的な差異は見いだされなかった。

癌-正常対サンプルにおける解析から、非常に多くの卵巣癌ゲノム特異的構造変化を見いだした。興味深いことに、1コピー重複や欠失といったアレル特異的コピー数変化が、全体の約 88% を占めることが明らかになった。一方、BRCA1 キャリアー-孤発性の比較からは、癌ゲノムに

おける構造変化パターンや変化数に顕著な差異を認めなかったものの、数多くの共通性が見いだされた。全 43 サンプルのうち、40%以上で共通した癌ゲノム特異的構造変化領域(0.1Mbp 以上)は全部で9カ所あり、その内訳は、1コピー重複5カ所(3q, 5p, 7q, 8q, 20p)、1コピー欠失4カ所(4q, 5q, 17p, 18q)であった。

BRCA1遺伝子の存在する染色体17番、17q12領域の解析ではBRCA1 遺伝子キャリアーから得られた腫瘍組織の解析では、100%にLOH が観察された、一方でBRCA1 非キャリアーより得られた腫瘍組織でも、32.6%にLOHが観察された。このことは17q12領域そのものが遺伝子不安定性を示す領域であると推察された。一方で、BRCA2 遺伝子の存在する染色体13番、13q12.3領域ではLOH の頻度はBRCA2キャリアー、非キャリアーの両者において10%以下であった。

D. 考察

乳癌の発症リスクに対する可能性のある遺伝的寄与は、家族歴を有する女性の間でこれらの癌の発生増大があることにより示される。これまでの国内の調査では、乳癌患者の 5~10%は第一度近親者である、母親または姉妹が乳癌に罹患しており、約 2 倍の数の女性が、第一度近親か第二度近親のどちらかに乳癌

の罹患者がいたと報告されている。

今回のこれまでの調査結果では、乳癌患者において、第一度近親者に乳癌家族歴を有する頻度は 10.2 %であり、第二度近親者までの家族歴を有する頻度を加えるとおよそ 4 人に 1 人が乳癌家族歴を有しており、これまでの報告とほぼ一致している。乳癌家族歴を有する患者では、乳癌発症年齢が家族歴を有しない患者と比較して低かった。また、乳癌患者において卵巣癌発症の家族歴を有する頻度は 4.3 %であり、これらの症例においても発症年齢が低い傾向にあった。乳癌患者の同胞内発症率は 4.4 %であり、これは健常者の同胞内発症率の 3.7 倍と同胞内に乳癌患者を有する場合に相対危険率の上昇を認めた。BRCA1 遺伝子に変異を有する乳癌患者の発症年齢は 40 才前後といわれており、乳癌の発症年齢が低いほど家族歴が乳癌発症の危険度に影響を与えられている。本研究においても、40 才以下で発症した乳癌患者を同胞内に持った場合、同胞内発症率危険率は 8.5 倍と高く、発症年齢の低い家族歴を有する場合、特にハイリスクであると考えられた。

卵巣癌に関しても生殖因子、疾患の家族歴は最も大きな危険因子とされている。卵巣癌患者において、第二度近親者までに乳癌家族歴あるいは卵巣癌家族歴を有する患者の頻度は、それぞれ 25.3%、5.9%であり、これは乳癌患者における家

族歴の頻度と同等であった。

また、卵巣癌患者において卵巣癌発症の家族歴を有する症例では、家族歴がない症例と比較して発症年齢が低かった。また同胞内での乳癌発症率は 5.5% であり、これは健常者の同胞内発症率の 4.7 倍と相対危険率の上昇を認めた。

以上の研究結果より、若年発症の乳がん、および卵巣がん患者は家族ないに集積する可能性が強いことが示唆され、これらハイリスク集団に対する、積極的なアプローチは将来的に必要と思われる。

今回我々は、卵巣癌および正常組織 (43 対 対応サンプル: 孤発性 33 対、BRCA1 キャリアー家族性 10 対) からのゲノム DNA サンプルを用いて、ゲノム構造変化を高密度に分析した。その結果、卵巣癌ゲノムで観察された構造変化のうち、アレル特異的コピー数変化が大多数を占めるという知見は、SNP アレイを使用することで新規に見いだされたものである。従来の比較ゲノムハイブリダイゼーション (CGH) 法ではアレル特異的変化を同定し得ないことを考え併せると、ゲノム構造変化解析への SNP アレイの有効性を示す知見であると考えられる。

また、このことは、卵巣癌ゲノム解析におけるアレル不均衡解析の重要性を示唆している。次年度は、特に uniparental disomy (片親ダイソミー) といったコピー数変化を伴わないアレル不均衡状態を検出するための解析および実験的検証を進め

るとともに、乳癌ゲノムに対しても同様の比較解析を行うことで、卵巣癌および乳癌ゲノムの不安定性について、アレル不均衡の立場から、遺伝学的に特徴付ける予定である。加えて、卵巣癌組織における遺伝子発現量解析結果とゲノム構造変化との組み合わせを解析することにより、発症に関わる遺伝子 (遺伝領域) の同定が可能であることを示唆する重要な知見が得られたと考えられ、今後この用な解析を試みる予定である。

E. 結論

新潟県内において、乳癌患者および卵巣癌患者を対象とし、乳癌および卵巣癌の家族歴調査を行った結果、家族歴は発症リスクを上昇させる要因であることが再確認された。乳癌患者における卵巣癌の家族歴、卵巣癌患者における乳癌家族歴調査については、さらに症例数を積み重ねて新たなデータベースを作成する必要があると思われる。卵巣癌ゲノムにおいては、アレル特異的コピー数変化 (1コピー重複・欠失) の出現頻度が非常に高いことを明らかにした。

F. 健康危険情報

なし

G. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

現在、予定を含めて特になし。

卵巣癌患者様用アンケート用紙

ID()

ご家族に関するアンケートのお願い

ご家族の中に乳癌、卵巣癌、前立腺癌の患者様がいらっしゃるかどうかをお尋ねするアンケートです。胃癌、肺癌など他の癌の患者様についてはお尋ねしておりません。

質問1. あなた様についてお教え下さい。

- ・現在の年齢はおいくつですか？ ()才
- ・卵巣癌の治療はいつされましたか？ ()年()月
それは何才の時ですか。()才発症
- ・乳癌にもかかったことがありますか？ なし・あり
ある場合は、何才の時ですか。()才発症

質問2. ご家族についてお教え下さい。

- ・ご兄弟・姉妹の人数をお教え下さい
兄()人、弟()人、姉()人、妹()人
- ・お子様がいらっしゃいましたら、人数、性別をお教え下さい
()人、性別(, , , ,)

質問3. ご家族に乳癌、卵巣癌、前立腺癌になられた方はいらっしゃいますか？

ご家族とは「両親、兄弟・姉妹、子供、祖母・祖父、おじ・おば、めい・おい、いとこ」を指します。

いない → アンケート終了です。ありがとうございました。

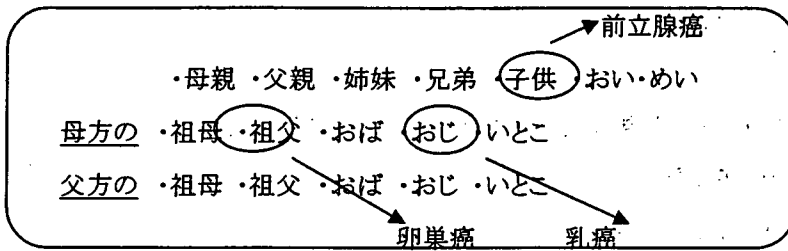
いる → 質問4へお進み下さい。

質問4. 乳癌、卵巣癌、前立腺癌になられた方の、あなたとのご関係は？

※ 下記のように該当する方に○をつけ、乳癌か卵巣癌か前立腺癌かを記入してください

※ 複数いらっしゃる場合は、その人数だけ○をつけてください

記入例



・母親・父親・姉妹・兄弟・子供・おい・めい

母方の ・祖母・祖父・おば・おじ・いとこ

父方の ・祖母・祖父・おば・おじ・いとこ

質問 5. 質問4で、母親または母方のご家族に○をつけた方は以下の質問にお答えください。

母親のご兄弟・姉妹(あなたのおじ・おば)の人数を教えてください。

おじ()人、おば()人

母親のご兄弟・姉妹の子供(あなたのおいとこ)の人数・性別を教えてください。

いとこ:男性()人、女性()人

母方のいとこの方が乳癌、卵巣癌、前立腺癌であった場合、その方はあなたのおじ・おばどちらの子供ですか？

・おじの子供 ・おばの子供

また、その母方のいとこの方のご兄弟・姉妹の数を教えてください

兄弟()人、姉妹()人

質問6. 質問4で、父親または父方のご家族に○をつけた方は以下の質問にお答えください。

父親のご兄弟・姉妹(あなたのおじ・おば)の人数を教えてください。

おじ()人、おば()人

父親のご兄弟・姉妹の子供(あなたのいとこ)の人数・性別を教えてください。

いとこ:男性()人、女性()人

父方のいとこの方が乳癌、卵巣癌、前立腺癌であった場合、その方はあなたのおじ・おばどちらの子供ですか？

・おじの子供 ・おばの子供

また、その父方のいとこの方のご兄弟・姉妹の数を教えてください

兄弟()人、姉妹()人

質問7. 質問4でおい、めいに○をつけた方は以下の質問にお答えください。

そのおい、めいの方は、あなたのご兄弟の子ですかご姉妹の子ですか？

・兄弟の子 ・姉妹の子

そのおい、めいの方のご兄弟・姉妹の数を教えてください。

兄弟()人、姉妹()人

質問8. まれに男性も乳癌にかかるといわれていますが、ご家族の男性で

乳癌にかかった方はいらっしゃいますか？

・いる ・いない

→「いる」に○をつけた方、その男性とあなた様のご関係は？(○をおつけ下さい)

・父親 ・兄弟 ・祖父(母方・父方) ・おじ(母方・父方) ・おい(母方・父方) ・いとこ(母方・父方)

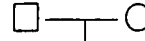
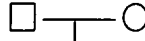
以上で質問は終わりです。

ご協力まことにありがとうございました。

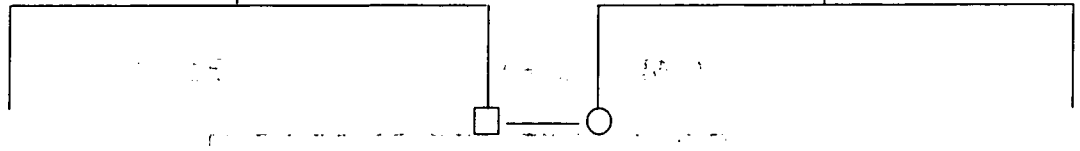
医師記入用

<患者さまのご家系>

祖父母



両親、
おじ・おば



いとこ



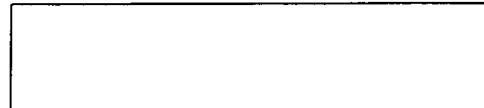
兄弟・姉妹

患者様



めい・おい

子供



1. 過去、5年間の卵巣がんの患者様についてお願い申し上げます。
(胚細胞性腫瘍、明らかな転移性腫瘍は除きます。)
2. ご多忙中申し訳ありませんが、右の家系図に記入していただき、家族関係がわかるようにお願い致します。
3. ご家族とは患者様の「両親、兄弟・姉妹、子供、祖母・祖父、おじ・おば、めい・おい、いとこ」まで含みます。

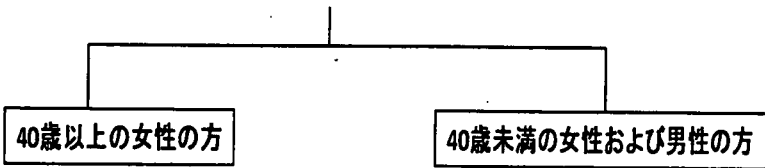
健常人用アンケート用紙

医歯学総合病院職員用

ご家族に関するアンケートのお願い

ご家族の中に乳がん、卵巣がんの患者様がいらっしゃるかどうかをお尋ねするアンケートです。
(胃がん、肺がんなど他のがんについてはお尋ねしておりません。)

あなたの現在のお歳はおいくつですか。 ()歳 (男性 女性)



- ①卵巣がん・乳がんの既往ありますか。
ある 発症年齢は ()歳
ない
- ②お母さまは何歳ですか。 ()歳 健康・死亡
卵巣がん・乳がんの既往はありますか。
ない
ある 卵巣がん・乳がん
⇒ 発症したときの年齢は ()歳
- ③ご姉妹は何人いらっしゃいますか。
()人
卵巣がん・乳がんの既往のある方はいらっしゃいますか。
いない
いる 卵巣がん・乳がん
⇒ 発症年齢は ()歳
(複数いらっしゃる場合は下の空白部にお書き込み下さい。)

- ①お母さまは何歳ですか。 ()歳 健康・死亡
卵巣がん・乳がんの既往ありますか。
ある 発症年齢は ()歳
ない
- ②母方のおばあさまは何歳ですか。 ()歳 健康・死亡
卵巣がん・乳がんの既往はありますか。
ない
ある 卵巣がん・乳がん
⇒ 発症したときの年齢は ()歳
- ③お母さまのご姉妹(母方のおばさん)は何人いらっしゃいますか。
()人
卵巣がん・乳がんの既往のある方はいらっしゃいますか。
いない
いる 卵巣がん・乳がん
⇒ 発症年齢は ()歳
(複数いらっしゃる場合は下の空白部にお書き込み下さい。)

ご協力ありがとうございました。

厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)

分担研究報告書

新潟県内における乳癌患者の家族歴調査に関する研究

分担研究者 畠山 勝義 新潟大学(教育研究院医歯学系:外科学)教授

研究協力者 田島健三 長岡赤十字病院 副院長
佐藤 信昭 新潟県立がんセンター 部長
武田 信夫 新潟県立新発田病院 部長
武藤 一郎 新潟県立中央病院 部長
牧野 春彦 新潟市民病院 部長
小山 諭 新潟大学医歯学総合病院 講師

研究要旨

家族性乳癌卵巣癌の原因遺伝子としてBRCA1、2が分離され、病態解明及び発症予防を目的とした介入試験の試みが行われつつあるものの、種々の問題からこれらの遺伝子検査はまだまだ十分に行われていない。新たな乳癌発症予防管理システムを構築することを目指し、乳癌発症の危険性を有するさらなるハイリスクグループの抽出を行うことを目的に、新潟県内における乳癌患者の家族歴アンケート調査を行った。

A. 研究目的

家族性乳癌卵巣癌の原因遺伝子としてBRCA1、2が分離され、病態解明及び発症予防を目的とした介入試験の試みが行われつつある。しかし、受託遺伝子解析ではコストの点、研究室ベースでは労力と特許の問題があり、BRCA遺伝子異常についての遺伝子検査は十分に行われていない。発症予防、検診制度の確立、治療法開発の観点から、新たな乳癌発症予防管理システムを構築することが重要

である。乳癌発症の危険性を有するハイリスクグループの抽出を行うことを目的に、新潟県内における乳癌患者を対象に、乳癌および卵巣癌に関する家族歴アンケート調査を行った。

B. 研究方法

新潟大学医歯学総合病院および新潟県内主要施設^{*}にて治療を行った、浸潤乳癌患者に対し、第2度近親者までの血縁者に関する乳癌、卵巣癌の罹病調査を実施した。

※ 新潟県内主要施設は以下の5施設

- 新潟県立がんセンター
- 新潟県立新発田病院
- 新潟県立中央病院
- 新潟市民病院
- 長岡赤十字病院

新潟県立新発田病院	181名
新潟県立中央病院	31名
新潟市民病院	38名
長岡赤十字病院	128名

患者より回収したアンケートを集計し、乳癌患者における、第二度近親者までの家族歴の頻度、一般集団との比較、乳癌患者を家系に有する患者の乳癌発症の頻度などについて解析した。

健常者を対象に同様のアンケート調査を行い、一般集団における乳癌・卵巣癌発症リスクを集計し、乳癌患者を乳癌家族歴を有する場合の発症リスクを相対危険度として算出した。

また1994年にClausらにより発表された、米国における家族歴を有する女性の乳癌発症の危険率の推定モデルが本邦女性にも適応可能かどうか検討した。

C. 研究結果

1) アンケート回収状況(平成20年3月31日現在)

(甲) 乳癌患者群

626名よりアンケートを回収

新潟大学医歯学総合病院	51名
新潟県立がんセンター	197名

(乙) 健常者群

516名よりアンケートを回収

2) 乳癌患者群アンケート集計結果

a) 対象患者の年齢および乳癌発症年齢

年齢 59.7±11.0 才(31 - 86才)

乳癌発症年齢 53.8±11.3 才(28 - 82才)

平均年齢±標準偏差

乳癌発症年齢の分布

20 - 29	3 (0.5%)
30 - 39	59 (9.6%)
40 - 49	170 (27.6%)
50 - 59	194 (31.5%)
60 - 69	129 (21.0%)
70 - 79	56 (9.1%)
80 - 89	5 (0.8%)

b) 乳癌家族歴を有する患者

乳癌家族歴を有する患者の頻度

:144/626(23.0%)

		罹患した近親者の数			
		1名	2名	3名	4名
第一度近親者	64 / 626 (10.2%)	59	5	0	0
第二度近親者	80 / 626 (12.8%)	72	6	2	0
両者	09 / 626 (1.2%)	0	7	1	1

乳癌発症年齢:

家族歴あり:52.1±11.2才

家族歴なし:54.3±11.2才

→ 発症年齢は家族歴を有する患者において有意に低かった(p=0.03)

c) 卵巣癌家族歴を有する患者

乳癌家族歴を有する患者の頻度:27/626 (4.3%)

第一度近親者	16/626 (2.6%)
第二度近親者	11/626 (1.8%)

乳癌発症年齢:

家族歴あり:49.7±10.5才

家族歴なし:54.0±11.3才

→ 発症年齢は家族歴を有する患者において低い傾向にあった(p=0.05)

d) 乳癌患者の第一近親者における発症

(i) 同胞内発症

対象とした乳癌患者の同胞者の数:923名

(姉:502名、妹:421名)

乳癌患者の同胞内発症率:41/923(4.4%)

40才以下で発症した乳癌患者の同胞内発症率:5/49(10.2%)

健常者集団における同胞者乳癌患者の頻度:8/659(1.2%)

→ 同胞内での乳癌発症危険率:4.4/1.2 = 3.7倍

40才以下の乳癌患者における同胞内発症危険率:10.2/1.2 = 8.5倍

(ii) 母親の発症

対象とした乳癌患者数:626名

乳癌患者の母親の発症率:18/626(2.9%)

健常者集団における母親の乳癌患者の頻度:19/516(3.6%)

→ 母親の乳癌発症危険率:2.9/3.6 = 0.8倍

D. 考察

乳癌の発症リスクに対する可能性のある遺伝的寄与は、家族歴を有する女性の間でこれらの癌の発生増大があることにより示される。これまでの国内の調査では、乳癌患者の5~10%は第一度近親者である、母親または姉妹が乳癌に罹患しており、約2倍の数の女性が、第一度近親か第二度近親のどちらかに乳癌の罹患者がいたと報告されている。

今回のこれまでの調査結果では、乳癌患者において、第一度近親者に乳癌家族歴を有する頻度は10.2%であり、第二度近親者までの家族歴を有する頻度を加えるとおよそ4人に1人が乳癌家族歴を有しており、これまでの報告とほぼ一致している。乳癌家族歴を有する患者では、乳癌発症年齢が家族歴を有しない患者と比較して低かった。また、乳癌患者において卵巣癌発症の家族歴を有する頻度は4.3%であり、これらの症例においても発症年齢が低い傾向にあった。乳癌患者の同胞内発症率は4.4%であり、これは健常者の同胞内発症率の3.7倍と同胞内に乳癌患者を有する場合に相対危険率の上昇を認めた。BRCA1 遺伝子に変異を有する乳癌患者の発症年齢は40才前後といわれており、乳癌の発症年齢が低

いほど家族歴が乳癌発症の危険度に影響を与えると考えられている。本研究においても、40才以下で発症した乳癌患者を同胞内に持った場合、同胞内発症率危険率は8.5倍と高く、発症年齢の低い家族歴を有する場合、特にハイリスクであると考えられた。

卵巣癌に関しても生殖因子、疾患の家族歴は最も大きな危険因子とされている。卵巣癌患者において、第二度近親者までに乳癌家族歴あるいは卵巣癌家族歴を有する患者の頻度は、それぞれ25.3%、5.9%であり、これは乳癌患者における家族歴の頻度と同等であった。また、卵巣癌患者において卵巣癌発症の家族歴を有する症例では、家族歴がない症例と比較して発症年齢が低かった。また同胞内での乳癌発症率は5.5%であり、これは健常者の同胞内発症率の4.7倍と相対危険率の上昇を認めた。

E. 結論

新潟県内において、乳癌患者および卵巣癌患者を対象とし、乳癌および卵巣癌の家族歴調査を行った。これまでの報告にもみられるように、家族歴は発症リスクを上昇させる要因となっていた。乳癌患者における卵巣癌の家族歴、卵巣癌患者における乳癌家族歴調査については、これまでにまとまったデータが少ないことから、さらに症例数を積み重ねて新たなデータベースを作成する必要があると思われる。

F. 研究発表

発表論文

1. Genetic change of p53, K-ras, and microsatellite instability in gallbladder carcinoma in high-incidence areas of Japan and Hungary. Nakabayashi, M., Ajioka, Y., Lang, I., Szentirmay Z, Kasler M, Nakadaira H, Yokoyama N, Watanabe G, Nishikura K, Wakai T, Shirai Y, Hatakeyama K, and Yamamoto M. *World J. Gastroenterol.* 14:70-7, 2008

2. Establishment and characterization of monoclonal and polyclonal antibodies against human intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) using synthetic regional peptides and recombinant I-FABP. Kajiuura S, Yashiki T, Funaoka H, Ohkaru Y, Nishikura K, Kanda T, Ajioka Y, Igarashi M, Hatakeyama K, Fujii H. *J. Immunoassay Immunochem.* 29:19-41, 2008

3. Clinicopathologic characteristics of clinically relevant cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease. Kuwabara A, Okamoto H, Suda T, Ajioka Y, Hatakeyama K. *J. Gastroenterol* 42:823-9, 2007

4. Mucin expression, P53 over expression, and peritumoral lymphocytic infiltration of advanced colorectal carcinoma with mucous component: Is mucinous carcinoma a distinct histological entity? Tozawa E, Akioka Y, watanabe H, Nishikura K, Mukai G, suda T, Kanoh t, Hatakeyama K. *Pathol Res Pract* 203:567-74, 2007

5.Extranodal spreading of esophageal squamous cell carcinoma: clinicopathological characteristics and prognostic impact. Tanabe T, Kanda T, Kosugi S, Ikeda Y, Makino S, Komukai S, Ohashi M, Suzuki T, Hatakeyama K. World J. Surg. 11:2192-8,2007

6.Intrahepatic lymphatic invasion independently predicts poor survival and recurrences after hepatectomy in patients with colorectal carcinoma liver metastasis. Korita PV, Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Takizawa K,

Cruz PV, Ajioka Y, Hatakeyama K. Ann Surg Oncol. 14:3472-80, 2007

7.Risk factors and prevention of biliary anastomotic complications in adult donor liver transplantation. Yamamoto S, Sato Y, Oya H, Nakatsuka H, Kobayashi T, Hara Y, Watanabe T, Kurosaki I, Hatakeyama K. World J. Gastroenterol 13:4236-41, 2007

G. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

現在、予定を含めて特になし。

乳がん患者様用アンケート用紙

ご家族に関するアンケート調査

■ ご質問1. あなた様について

- (日) いまの年齢をお教え下さい。 ()才
- (月) 乳がんを発症されたのはおいくつの時ですか? ()才
- (火) 卵巣がんにもかかったことがありますか? (○をおつけ下さい)
- ・ある ・ない
- ある場合発症されたのはおいくつの時ですか? ()才
- (水) あなた様の兄弟・姉妹の人数を教えてください。
- 兄()人、弟()人、姉()人、妹()人
- (木) お子様がいらっしゃいましたら、人数と性別をお教えてください。
- ()人、性別(, , , ,)

■ ご質問2. ご家族について(○をおつけ下さい)

※ ご家族とは、両親、兄弟・姉妹、子供、祖父母、おじ・おば、おい・めい、いとこをさします。

- (日) あなたのご家族の中で乳がんにかかった方はいらっしゃいますか?
- ・いる ・いない
- (月) あなたのご家族の中で卵巣がんにかかった方はいらっしゃいますか?
- ・いる ・いない

■ ご家族の中に乳がん、卵巣がんにかかった方がいらっしゃらない方は、これでアンケートは終わりです。ご協力ありがとうございました。