



Title	Association of BRCA2 Polymorphism at Codon 784 (Met/Val) with Breast Cancer Risk and Prognosis
Author(s)	石飛, 真人
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45381
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"> 大阪大学の博士論文について をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	石 飛 真 人
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 9 3 1 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 17 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学 位 論 文 名	Association of <i>BRCA2</i> Polymorphism at Codon 784 (Met/Val) with Breast Cancer Risk and Prognosis (<i>BRCA2</i> 遺伝子多型と乳癌罹患リスクおよび予後との相関)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 野口真三郎 (副査) 教 授 青笹 克之 教 授 戸田 達史

論 文 内 容 の 要 旨

[目的]

乳癌の検診や予防をより効率よく実施するためには、乳癌罹患リスクを正確に診断する方法の開発が急務である。従来より用いられている疫学的因子（年齢、家族歴の有無、出産回数、初出産年齢、初潮年齢、閉経年齢、乳腺生検の有無など）のみでの罹患リスクの予測では不十分である。現在までにさまざまな遺伝子に関して、遺伝子多型と乳癌の罹患リスクとの関連性が検討されている。対象となっている遺伝子群は、ホルモン代謝酵素や発癌物質の代謝酵素、また癌抑制遺伝子などである。それらの中で *BRCA2* は、*BRCA1* とともに家族性乳癌の原因遺伝子であり、遺伝子変異を有する者は高率に乳癌を発症することから、その遺伝子多型と乳癌の罹患リスクの関連性が注目されている。また、乳癌の予後を正確に予測することは、治療方針を決定する上で重要であるが、古典的な予後因子（腫瘍径、リンパ節転移の有無、組織学的異型度、エストロゲン受容体の有無など）に加えてさらに正確な予後因子が望まれている。そこで我々は、*BRCA2* の遺伝子多型を用いた新しいリスク診断法、並びに、新しい予後診断法を開発すべく本研究を実施した。

[方法ならびに成績]

対象は、当科で 1998 年 10 月から 2001 年 3 月までに手術を施行した原発性乳癌 149 例と、健常人 154 例である。遺伝子型の解析は、*Arn/His 372* 遺伝子多型については ABI Prism 7700 Sequence System を用いておこなった。*Met/Val 784* 遺伝子多型では、PCR-SSCP (polymerase chain reaction、single-strand conformational polymorphism) 法にて解析した。*Arn/His 372* 遺伝子多型に関して、乳癌の罹患リスクとの間に有意な相関は認めなかった。一方、*Met/Val 784* 遺伝子多型では、*Val* を持つ者は、*Val* を持たない者に比べて有意に乳癌の罹患リスクが上昇した (オッズ比 2.03、95%信頼区間 1.07-3.87)。また乳癌患者 139 例に対して、*BRCA2* の 2 つの遺伝子多型と、他の病理組織学的因子（閉経状況、腫瘍径、リンパ節転移の有無、組織学的異型度、エストロゲン受容体の有無）との相関について検討したところ、いずれの因子との間にも有意な相関は認めなかった。さらに、*BRCA2* の 2 つの遺伝子多型と予後との相関について検討した。*Arn/His 372* 遺伝子多型に関して、予後との間に有意な相関は

認めなかった。一方、Met/Val 784 遺伝子多型で、Val を持つ者は、Val を持たない者に比べて有意に予後が不良であった（3年無再発生存率 92% v.s. 63%、 $p=0.014$ ）。さらに、多変量解析の結果 Met/Val 784 遺伝子多型は、リンパ節転移やエストロゲン受容体の有無などの他の病理組織学的因子と独立した予後因子であることが明らかとなった。

[総括]

BRCA2 の Met/Val 784 遺伝子多型は、乳癌の罹患リスクを診断する有用な方法であり、さらには乳癌患者の予後因子となり得ることが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

乳癌の検診や予防をより効率よく実施するためには、乳癌罹患リスクを正確に診断する方法の開発が急務である。従来より用いられている疫学的因子のみでの罹患リスクの予測では不十分である。また、乳癌の予後を正確に予測することは、治療方針を決定する上で重要であるが、古典的な予後因子に加えてさらに正確な予後因子が望まれている。そこで、BRCA2 の遺伝子多型を用いた新しいリスク診断法、並びに、新しい予後診断法を開発すべく本研究が実施された。

乳癌の罹患リスクと BRCA2 の2つの遺伝子多型（Arn/His 372 遺伝子多型および Met/Val 784 遺伝子多型）との相関を検討したところ、Arn/His 372 遺伝子多型に関して、乳癌の罹患リスクとの間に有意な相関は認めなかった。一方、Met/Val 784 遺伝子多型では、Val を持つ者は、Val を持たない者に比べて有意に乳癌の罹患リスクが上昇した（オッズ比 2.03、95%信頼区間 1.07–3.87）。また、BRCA2 の2つの遺伝子多型と乳癌患者の予後との相関について検討した。Arn/His 372 遺伝子多型に関して、予後との間に有意な相関は認めなかった。一方、Met/Val 784 遺伝子多型で、Val を持つ者は、Val を持たない者に比べて有意に予後が不良であった（3年無再発生存率 92% v.s. 63%、 $p=0.014$ ）。さらに、多変量解析の結果 Met/Val 784 遺伝子多型は、他の病理組織学的因子と独立した予後因子であることが明らかとなった。

以上のことより、BRCA2 の Met/Val 784 遺伝子多型は、乳癌の罹患リスクを診断する有用な方法であり、さらには乳癌患者の予後因子となり得ることがわかったことから、本研究は学位の授与に値すると考える。