

学 位 論 文 要 旨

博士課程 ①・乙	第 号	氏 名	日野浦 拓之
[論文題名]			
PER3 polymorphisms and their association with prostate cancer risk in Japanese men (日本人男性における前立腺がん と PER3 時計遺伝子多型との関係) Journal of Preventive Medicine and Hygiene, 62:489-495, 2021 DOI: https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.2.1865			
[要 旨]			
【背景】			
<p>前立腺がん (PCa) は男性のがんとして、世界的にみても発症頻度の高いがんの一つとされている。欧米人に多くアジア人には少ないがんと考えられてきたが、日本でも患者数が急激に増加しており問題となっている。PCa 発症には加齢、欧米型の食生活、体内のホルモン環境などといった多くの要因が関与するとされているが、近年では遺伝的要因として時計遺伝子多型との関係が注目されている。</p> <p>概日リズムを形成する時計遺伝子の一つである period (PER) は細胞周期やアポトーシスをコントロールし、発がんあるいはがん抑制の一端を担っている可能性があることがわかっている。PER 遺伝子には3種類のサブタイプ (PER1、PER2、PER3) が知られているが、最近の研究では中でも PER3 が重要な役割を持つと考えられている。</p> <p>そこで本研究では、PER3 時計遺伝子における一塩基多型 (rs2640908) および VNTR 多型と PCa 発症との関連を明らかにすることを目的とした。</p>			
【対象と方法】			
<p>PCa 患者 (ケース群) 83 名と対照者 (コントロール群) 122 名を産業医科大学病院および宮崎大学医学部附属病院でリクルートした。インフォームドコンセントを実施したうえで、対象者から末梢血を採取し、年齢、病歴、職業および喫煙状況を含む質問紙調査を実施した。また、被験者の末梢血から DNA 抽出を行い、PCR-RFLP (PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism) 法により PER3 遺伝子型を決定し、多重ロジスティック回帰分析を行った。全ての統計解析には R (version 3.6.1) を使用した。</p>			
【結果】			
年齢においてはケース群とコントロール群の両群間に有意な差は認められなかった			

が、喫煙者の割合はケース群に比べてコントロール群が有意に高かった。rs2640908 および VNTR における各遺伝子型の割合はハーディー・ワインベルグ平衡を満たしていた。

年齢および喫煙状況で調整した多重ロジスティック回帰分析の結果、rs2640908 多型において、T/T (OR : 0.35、95%CI : 0.15-0.81、P=0.02) および C/T + T/T (OR : 0.46、95%CI : 0.24-0.88、P=0.02) 遺伝子型は、C/C 遺伝子型と比較して有意な PCa 発症リスクの低下を示した。

また、喫煙状況で層化した場合、喫煙群の T/T (OR : 0.29、95%CI : 0.10-0.77、P=0.02) および CT + T/T (OR : 0.47、95%CI : 0.23-0.97、P=0.04) 遺伝子型は、C/C 遺伝子型と比較して有意な PCa 発症リスクの低下を示した。一方、VNTR 多型と PCa とに有意な関連は認められず、喫煙状況で層化した場合も同様の結果となった。

【考察】

本研究では日本人における PCa と PER3 時計遺伝子多型との関係を検討し、rs2640908 多型は個人の PCa 感受性に影響を与えることが示唆された。rs2640908 多型に関する他の研究では、変異型 T/T は野生型 C/C と比較して大腸がんにおける保護効果があるとされており、今回我々は PCa についても同様の効果を見出した。rs2640908 多型は ESE 領域に見られ、mRNA スプライシングによる翻訳開始部位や翻訳効率に関与することで、SR タンパク質の結合に影響を及ぼしている可能性が考えられる。しかしながら、PCa 感受性に対する PER3rs2640908 多型の機能的なメカニズムは不明であり、今後検討していく必要がある。

また、喫煙者においても PCa 感受性に対する rs2640908 多型の効果が観察された。タバコの曝露は細胞や組織の酸化還元電位を変調させ、DNA 結合が変化することで転写活性に影響を及ぼすとされる。BMAL1、CLOCK、NPAS2 などの時計遺伝子における転写活性化は酸化還元比に依存するとされていることから、時計遺伝子と喫煙は相乗的に相互作用する可能性が考えられる。しかし、タバコ等を大量に暴露すると環境の影響が遺伝的素因を凌駕し、リスクの遺伝的差異が小さくなる傾向があることも報告されている。そのため本来であれば、喫煙期間や喫煙本数を考慮した解析を行う必要があるが、本研究では情報収集不足により実現することができなかった。今後はこれらの条件も含めて遺伝子多型と喫煙との関係の評価する必要がある。

さらに、時計遺伝子多型は睡眠状態や交代勤務の耐性に特に影響を及ぼすとされており、時計遺伝子と睡眠状態（睡眠時間や睡眠の質）との相互作用は PCa の癌化に影響を及ぼす可能性がある。したがって、PER3 時計遺伝子多型と PCa の関係を明確に解明するためには睡眠条件も考慮してさらに研究を進めていく必要がある。

【結論】

PER3 時計遺伝子における一塩基多型 (rs2640908) は PCa 発症と関連し、T アレルは PCa 発症リスク因子であることが示唆された。今回の結果は PER3rs2640908 多型が前立腺がんの有用なマーカーとなる可能性を示唆しており、PCa 発症の分子メカニズムのさらなる理解に貢献するものと考えられる。(1808 文字)

備考 論文要旨は、和文にあつては 2,000 字程度、英文にあつては 1,200 語程度