

がん体質遺伝の一部を解明することに成功した。遺伝子の個人差を調べることによって、あなたは一生のうち、どのようながんに、どの程度かかりやすいかが判る（確率診断）。これに基づいて、そのがんの予防や、早期発見も実現できるようになると期待される。

日本人の主要な8種の癌の発症危険度を個人別に予測する方法

Methods for predicting individual susceptibility to eight major cancers in Japan

岡山大学： 代表者 岡山大学大学院・医歯薬学総合研究科 清水 憲二

大要： 癌関連遺伝子約30種中の遺伝的多型(SNP)約40種の個人ごとの重複を解析し、肺癌、大腸癌、胃癌、頭頸部癌、膵臓癌、食道癌、前立腺癌、乳癌、の8大主要癌に関する発症危険度を個人別に予測する方法を開発した。更に、胆道癌、子宮癌、卵巣癌、等についても解析中である。この方法が確立すると、日本の全癌患者の約8割を占める主要な癌11種について、生活習慣改善による癌予防や高危険度の個人や臓器に集中した検査による癌早期発見が実現できると期待される。

SNPとは何か？

遺伝子を構成するDNAの塩基1カ所が個人差を示す

Single Nucleotide Polymorphism (1塩基多型, スニップと呼ぶ)

約30億塩基対のヒトDNAには計300万カ所のSNPがあるという

この300万のうち、約5万カ所のSNPはアミノ酸の暗号を変化させる

例: GTC (バリン) → GCC (アラニン)

この5万カ所のうち、頻度が5%以上あるものは数千に過ぎない

また、その頻度は民族によって大きく異なる場合がある

多くの遺伝子は父、母由来の2本あり、SNPも二つの組合せである

上記のT/C SNPで、Cの全頻度が10%のとき、遺伝子型頻度は、バリン/バリン81%,バリン/アラニン18%,アラニン/アラニン1%

癌に関する 分子予防医学の必要性

癌の診断及び治療の現状:

癌の早期発見診断は未だ開発途あり、優れた新規腫瘍マーカーの開発や超高感度画像診断法の開発が急務である。

癌の治療法は格段進展したが、劇的な治療効果は早期癌限られ、進行癌については数年の延命効果しか期待できない場合がさらに、近年の個別化治療による治療も極めてコストが高く、年間1千万円を超える患者負担の増加。このため、国民総医療費毎々高騰している。

解決策:一次予防と二次予防:

最良の解決策は癌の発症抑制することである癌は生活習慣病もあり、高リスク癌が若年予測できると、生活習慣を改善することで予防可能である。次善の策は癌の早期発見である。早期癌は内視鏡手術で完全な治療が期待できる。このため、個人毎に発症のリスク高い臓器を予測できると定期的な集中検査で有効な早期発見が可能である。

決め手: 癌体質 遺伝子 診断(DNA 診断)
個人別に、どの癌にどれくらい罹りやすいかを診断 (孫子の兵法)

孫子の兵法

敵を知り、己を知らば 百戦危うからず

疾患の正体 知ったがけ では克服 できない。

自分の 疾患に対する弱点 を把握して 始めて対処 できる。

癌におけるSNPの意義

1. 癌に対する易罹患性の判定 (高リスク群)
2. 癌の浸潤・転移のしやすさ (予後の判定)
3. 抗癌剤に対する感受性の違い
4. 抗癌剤に対する副作用の違い

SNPの遺伝子型 決定法

1. PCR 直接塩基配列決定法
2. PCR-RFLP (制限酵素断片長 多型) 法
3. Snap-Shot 法
4. Real-Time PCR 法
5. Taqman Probe ハイブリダイゼーション法 (Genome-wide SNP Array 法)

4と5は、特にcSNPの場合、偽遺伝子の影響を受けやすい。本研究では主にSnap-Shot法を採用した。

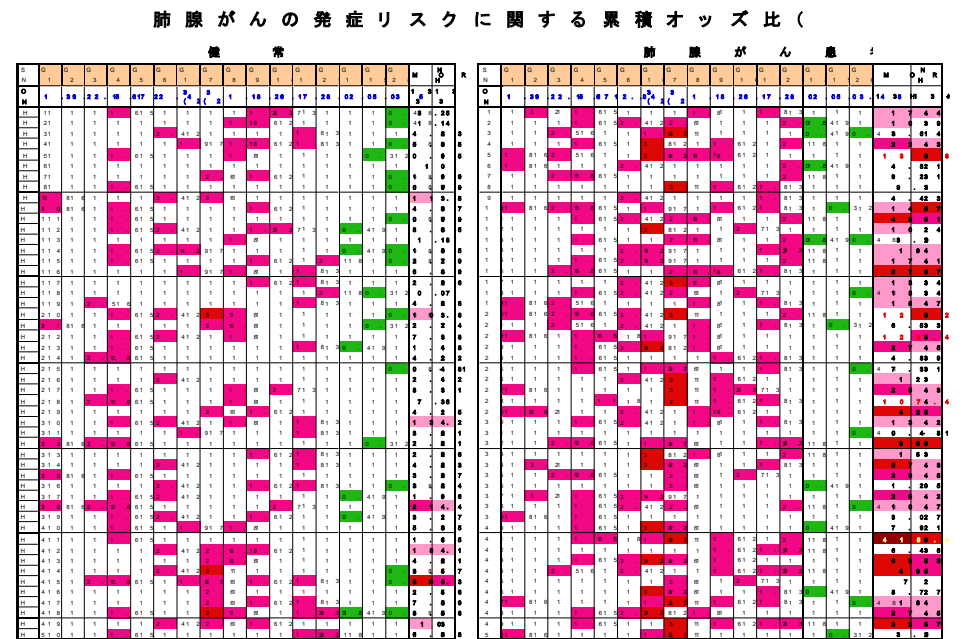
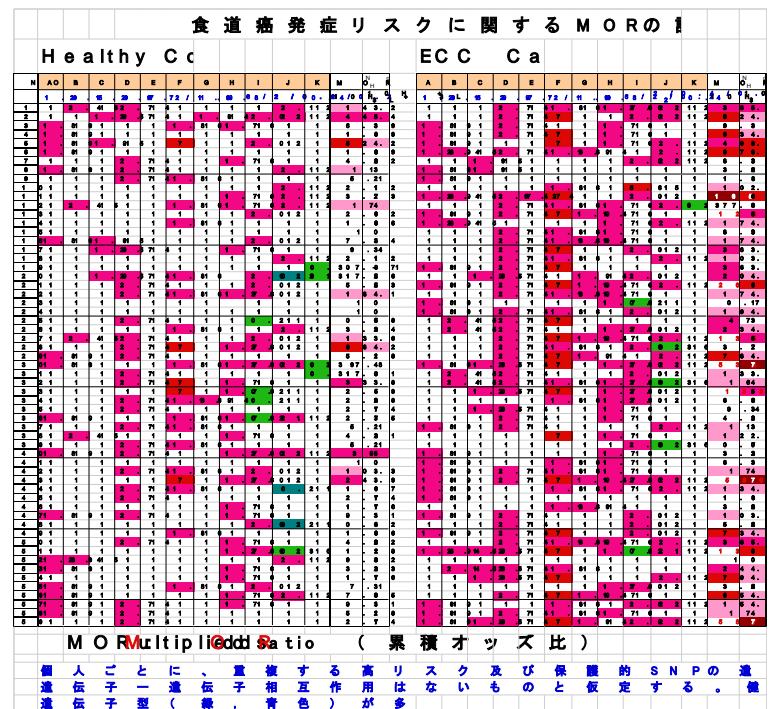
	悪性新生物罹患数	%	悪性新生物死亡数	%	単純死亡率	順位		
総数	52950	100.0	30950	100.0	58.5			
1	胃癌	10370	19.6	肺癌	5670	18.3	89.6	6
2	大腸癌	9450	17.8	胃癌	4950	16.0	47.7	12
3	肺癌	6330	12.0	大腸癌	3890	12.6	41.2	14
4	肝癌	3790	7.2	肝癌	3400	11.0	89.7	4
5	乳癌	3610	6.8	膵臓癌	2100	6.8	100	1
6	膵臓癌	1920	3.6	胆管癌	1590	5.1	93.5	3
7	子宮癌	1840	3.5	食道癌	1100	3.6	74.3	7
8	前立腺癌	1790	3.4	乳癌	990	3.2	27.4	18
9	胆管癌	1700	3.2	前立腺癌	840	2.7	46.9	13
10	膀胱癌	1500	2.8	悪性リンパ腫	840	2.7	67.7	8
11	食道癌	1480	2.8	頭頸部癌	700	2.3	55.6	10
12	頭頸部癌	1260	2.4	白血病	700	2.3	89.7	4
13	悪性リンパ腫	1240	2.3	膀胱癌	540	1.7	36	15
14	尿路系腫瘍	1030	1.9	尿路系腫瘍	540	1.7	52.4	11
15	甲状腺癌	800	1.5	子宮癌	530	1.7	28.6	17
16	白血病	780	1.5	卵巣癌	420	1.4	57.5	9
17	卵巣癌	730	1.4	骨髄腫	360	1.2	100	1
18	皮膚癌	730	1.4	骨軟部腫瘍	250	0.8		
19	脳腫瘍	420	0.8	甲状腺癌	160	0.5	20	19
20	骨髄腫	360	0.7	脳腫瘍	150	0.5	35.7	16

現在までに解析可能とな赤字は8種(症候群)開発進行中(赤字)3種の全癌患者のうちの割合赤字現行8種(計画全体11種)(7/6)

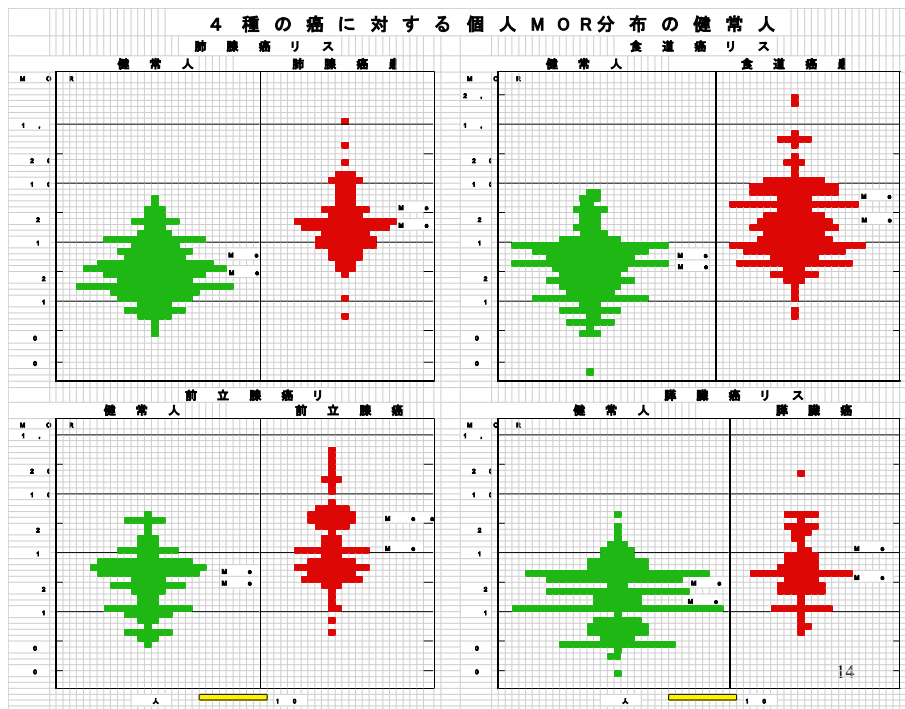
症例	疾患	検数	男性	女性	男/女	対照健康人	検数	男性	女性	男/女	
1	肺癌	297	207	90	70/30	放影研	202	135	67	67/33	
2	(扁平上皮癌)	122	69	53	57/43	放影研	女性0		30		
3	(小腸癌)	86	86	11	89/11	放影研	245	152	93	62/38	
4	膵臓癌	52	26	67/33	東京男性	300	300				
5	膵臓癌	93	71	22	76/24	岡山*大	134	113	21	84/16	
6	食道癌	208	179	27	87/13						
7	大腸癌	227	134	93	59/41						
8	乳癌	315		315							
9	前立腺癌	162	162								
10	膵臓癌	174	104	70	60/40						
11	胃癌	101	70	31	69/31						
12	婦人科癌	3種48		34	8						
13	胆道癌	94	69	25	73/27						
14	造血系腫瘍	10	64	55	4/6						
計		213	610	60	107	80/50	計	1182	700	482	60/40

放影研*O前市 K病院 アウトパシエント
岡山*大** : 岡山大学医学部学生

遺伝子	遺伝子数	解析完了%	ms-SNP数	解析完了%	有意相関遺伝子	陽性率(遺伝子)	有意相関SNP数(検)
DNA複製	4	35	87	63	53	84	10
癌抑制遺伝子	3	31	97	42	40	95	9
染色体分断	3	36	92	65	58	89	5
細胞周期	1	11	78	21	15	71	1
アポトーシス	12	9	75	14	11	78	2
増殖制御	14	10	71	24	16	67	1
転写制御	16	11	69	18	13	72	2
物質代謝	18	13	72	26	17	65	6
信号伝達	14	9	64	20	9	45	3
細胞間相互作用	5	38	15	11	73	2	40
その他	9	5	56	12	8	67	1
合計	221	175	79	320	251	78	43



癌患者群では緑(保護的SNP)が少ない



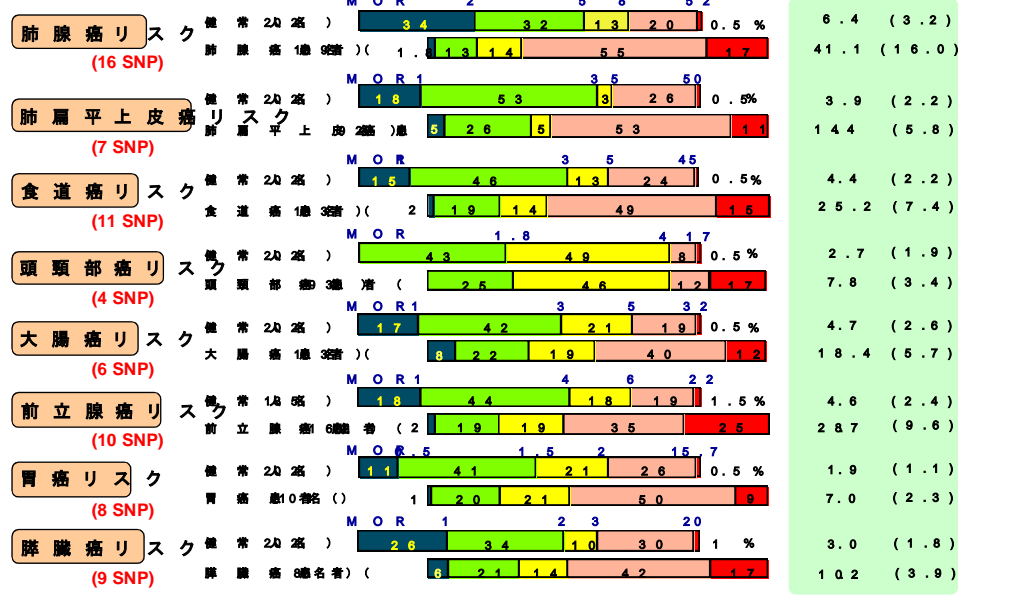
これらのデータから、**がん体質遺伝** の少なくとも一部は **がんになりやすい** **個人差を示す遺伝子** を幾つ持って生まれてきたか、によって決定されることが半明した。 **遺伝子の個人差** を調ることによって、**あなた**は生のうち、どのような **がん** にどの程度 **かかりやすい** かが半断(**確診断**)。遺伝子の配列は生変りなため、この診断は現時点では可能である。

本研究で癌化に関与することが判明したミスセンスS

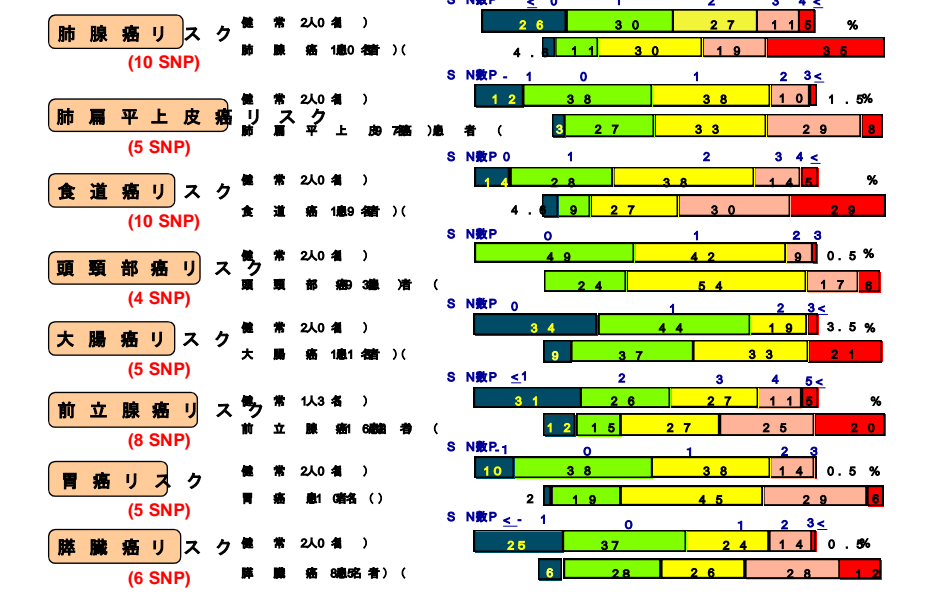
N	遺伝子	変異	SNP	統計学的(近)	有意リスク	10倍
1	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
2	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
3	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
4	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
5	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
6	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
7	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
8	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
9	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
10	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
11	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
12	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
13	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
14	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
15	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
16	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
17	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
18	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
19	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
20	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
21	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
22	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
23	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
24	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
25	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
26	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
27	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
28	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
29	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
30	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
31	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
32	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
33	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
34	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
35	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
36	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
37	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
38	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
39	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
40	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
41	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
42	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
43	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
44	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
45	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
46	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
47	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
48	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
49	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
50	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
51	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
52	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
53	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
54	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
55	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
56	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
57	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
58	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
59	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
60	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
61	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
62	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
63	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
64	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
65	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
66	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
67	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
68	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
69	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
70	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
71	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
72	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
73	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
74	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
75	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
76	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
77	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
78	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
79	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
80	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
81	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
82	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
83	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
84	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
85	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
86	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
87	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
88	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
89	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
90	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
91	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
92	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
93	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
94	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
95	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
96	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
97	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
98	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
99	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10
100	肺癌	変異	SNP	統計	有意	10

群別遺伝子数 : 癌抑制 (8) , 修 NS : 非有意

癌種別累積オツ(MOR)分布 (6/17/2008)



癌種別高リSN重複数分布(H-L) (8/17/2008)



30年間の各種癌発症予測(10歳以上) 99% CI+ p MOR

癌種	SNP数	MOR	95% CI	p値
肺腺癌	16	6.4	(3.2)	0.05%
肺扁平上皮癌	7	3.9	(2.2)	0.05%
食道癌	11	4.4	(2.2)	0.05%
頭頸部癌	4	2.7	(1.9)	0.05%
大腸癌	6	4.7	(2.6)	0.05%
前立腺癌	10	4.6	(2.4)	1.5%
胃癌	8	1.9	(1.1)	0.05%
膵臓癌	9	3.0	(1.8)	1%

SNP-癌発症危険度 高信頼性相関(99% CI+ & Pern)

SNP	遺伝子型	影響される癌種	OR	95% CI	p値
1	子1.16	肺腺癌	2.75	(1.28, 5.91)	0.01
2	子1.11	肺腺癌	2.89	(1.28, 6.57)	0.01
3	子1.27	肺腺癌	6.02	(2.53, 14.2)	0.0001
4	子1.15	肺腺癌	7.12	(2.16, 22.5)	0.0001
5	子1.18	肺腺癌	0.46	(0.2, 1.05)	0.06
6	子1.11	肺腺癌	2.11	(1.11, 3.79)	0.02
7	子1.18	肺腺癌	2.03	(1.03, 4.02)	0.04
8	子1.18	肺腺癌	2.03	(1.03, 4.02)	0.04
9	子1.18	肺腺癌	2.03	(1.03, 4.02)	0.04
10	子1.18	肺腺癌	2.03	(1.03, 4.02)	0.04

重複SNP遺伝子型による癌発症危険度評価

癌種	SNP数	MOR	95% CI	p値
肺腺癌	16	6.4	(3.2)	0.05%
肺扁平上皮癌	7	3.9	(2.2)	0.05%
食道癌	11	4.4	(2.2)	0.05%
頭頸部癌	4	2.7	(1.9)	0.05%
大腸癌	6	4.7	(2.6)	0.05%
前立腺癌	10	4.6	(2.4)	1.5%
胃癌	8	1.9	(1.1)	0.05%
膵臓癌	9	3.0	(1.8)	1%

(まとめ) DNA診断に基づく4群の癌種別発症確率分布

癌種	SNP	低リスク (1/200)	中リスク (1/40)	高リスク (1/10)	2人以上高リスク (1/5)
肺腺癌	10	58 (7400万)	23 (3000万)	8 (2300万)	0.5 (84万人)
肺扁平上皮癌	4	47 (6000万)	34 (4300万)	8 (2300万)	1 (127万人)
頭頸部癌	4	49 (6200万)	19 (2400万)	2 (4000万)	0.5 (84万人)
大腸癌	5	70 (8850万)	14 (1800万)	5 (1900万)	0.5 (84万人)
食道癌	10	70 (8850万)	13 (1640万)	6 (2100万)	1 (127万人)
胃癌	5	46 (5800万)	20 (2500万)	3 (4200万)	1 (127万人)
膵臓癌	6	63 (8050万)	21 (2600万)	5 (1900万)	0.5 (84万人)
前立腺癌	8	58 (3600万)	19 (1150万)	3 (1400万)	0.7 (46万人)
乳癌	5	30 (3200万)	13 (820万)	3 (710万)	0.4 (28万人)

要約、意義および将来の展望

本研究成果の要約

- 癌関連遺伝子4群の解析により、個人毎、癌種毎に解析することにより、日本約に7種割合の癌8種癌種別発症危険度の個人別でできる方法を開発した。
- この危険度遺伝子型であり、若年齢でも予測高危険度値を求め、特定期間的に検査を行う早期に癌を発見する予防、特定臓器に集定し、定期的検査を行う早期に癌を発見する予防、遺伝子検査の家族を2群採取して行なうため、解析コストあり、技術的進歩に待たれる。

本研究成果の意義と展望

- 日本人の3人に1人は癌を発症する癌と癌種別発症危険度の個人別でできる方法を開発した。
- この危険度遺伝子型であり、若年齢でも予測高危険度値を求め、特定期間的に検査を行う早期に癌を発見する予防、特定臓器に集定し、定期的検査を行う早期に癌を発見する予防、遺伝子検査の家族を2群採取して行なうため、解析コストあり、技術的進歩に待たれる。
- 特許既に出願済みに向け、環境も整備され、がん検診の普及に貢献するものと期待される。
- 特許既に出願済みに向け、環境も整備され、がん検診の普及に貢献するものと期待される。

本研究事業の問題点と展望

- 複数施設に現行性癌種別発症危険度遺伝子型が普及していません。
- 問題は現在、新規な共同研究により進行中である。
- 癌種別発症危険度の個人別でできる方法を開発した。
- この危険度遺伝子型であり、若年齢でも予測高危険度値を求め、特定期間的に検査を行う早期に癌を発見する予防、特定臓器に集定し、定期的検査を行う早期に癌を発見する予防、遺伝子検査の家族を2群採取して行なうため、解析コストあり、技術的進歩に待たれる。

重複SNP遺伝子型によるMOR発症確率へ 5段階評価

癌種	MOR	例数	発症率	尤度	5段階評価	平均生罹患率
肺腺癌	6.4	117 (57.9)	17 (15.7)	1.00	1.00	2.77 (1/36人)
肺扁平上皮癌	3.9	4 (20)	1 (5.0)	2.44	6.69	1.50 (1/67人)
食道癌	4.4	11 (5.4)	39 (36.1)	24.4	16.66	1.97 (1/51人)
頭頸部癌	2.7	95 (47)	27 (27.8)	1.00	0.59	0.37 (1/270人)
大腸癌	4.7	54 (55.7)	19 (35.2)	1.96	1.16	2.68 (1/37人)
前立腺癌	4.6	10 (10.3)	4 (4.0)	4.40	2.58	0.42 (1/238人)
胃癌	1.9	2 (2)	1 (6.2)	10.6	6.32	1.72 (1/58人)
膵臓癌	3.0	128 (63.4)	29 (34.1)	1.00	0.54	0.42 (1/238人)
乳癌	3.0	36 (26.7)	53 (32.7)	2.67	1.22	1.67 (1/60人)
膀胱癌	1.9	51 (17.7)	28 (8.7)	1.00	0.49	1.14 (1/88人)