

特集 (多因子性疾患の遺
伝解析と臨床応用)

乳癌の遺伝子診断

松本 智司

日本医科大学外科学第 1 教室

Genetic diagnosis of post-operative prognosis in breast cancer

Satoshi Matsumoto

1st Department of Surgery, Nippon Medical School

はじめに

近年の分子生物学の発展により乳癌の発生、進展に関わる遺伝的異常が徐々に明らかとなってきた。家族性乳癌では、その原因遺伝子として BRCA 1 および BRCA 2 が単離され、乳癌の発生前診断への臨床応用が実現可能な段階へと進んだと考えられる。しかし、家族性乳癌は全乳癌のうちの 5% にすぎず、より複雑な遺伝的背景をもつ一般（散発性）乳癌では、癌抑制遺伝子の単離はいまだ報告されていないのが現状である。

われわれは、1,000 余例の癌研附属病院における乳癌手術症例からすでに抽出した DNA を用い、乳癌に関わる癌抑制遺伝子を単離する目的で種々の染色体領域における詳細な欠失地図の作製を試みてきた。その結果、1 p, 3 p, 8 p, 11 p, 13 q, 16 q, 17 p, 17 q, 18 q, 22 q の各染色体領域において、それぞれ 1~3 力所の共通欠失領域を同定しており、これらの共通欠失領域内には乳癌の発生、進展に関わる癌抑制遺伝子の存在が推定された。続いて、臨床応用へのステップとして、個々の症例におけるこれらの共通欠失領域での染色体欠失（以下、LOH と略す）の有無と臨床病理学的諸因子および術後予後との関連を検討した。その結果、特定の染色体領域における LOH の有無と術後予後との間に有意な相関が認められることが判明し、特に術後予後因子として有用となり得る DNA マーカーを選定し得た。なお、検討は Retrospective study に続いて Prospective study を行った。

1. Retrospective study

目的：乳癌における染色体欠失（LOH）と術後予後との関連を検討する目的で、乳癌根治術施行後、死の転帰をとった死亡群と術後 5 年以上生存した生存群と

で、各染色体領域における LOH の頻度を比較検討した。

対象：術後死の転帰をとった乳癌 57 症例（平均生存期間 792 日）および対照群として術後 5 年以上生存 95 症例を対象とした。両群の内訳を表 1 に示す。

方法：染色体領域 1 p, 3 p, 6 q, 8 p, 9 p, 9 q, 11 p, 11 q, 13 q, 16 q, 17 p, 17 q, 18 q, 22 q から乳癌で高頻度な LOH を示す領域 24 力所において、計 33 個

表 1 Retrospective study における両群の内訳

	生存群	死亡群
症例数	95	57
平均年齢	52 歳 (31 81 歳)	51 歳 (31 75 歳)
生存日数	2000 日以上 生存	791.9 日(SD465.1) (85 1999 日)
病理組織	1a	2
	a1/a2/a3	20/31/36
T stage	b1/b3	4/16/31
	1	1/4
n	2	30
	3	10
	(-)	60
	(+)	3
	52	12
	43	4
		53

表 2 DNA 多型マーカー一覧

1p p36	S1612	11q q22	S1986
p34-35	S552	q23-24	S1998
p22-31	S551	13q q12	S171
3p p25.1	S1286	q14	S270
p14-21	S1295, S1547	16q q22.2	S515
6q q23-25	S1007, S1035	q24.3	S413
q26-27	S503	17p p13.3	S849, S926
8p p21-22	S1106, S136	p13.1	TP53
9p p21-22	S157, S736	17q q21.1	S934, S791
9q q22.3-31	S287, S176	18q q21.1	S450, S474
11p p15	S922, S1318	22q q12	S689
p11	S1313	q13	S272

表 3 Retrospective study の結果

		生存群	死亡群			生存群	死亡群
1p	p36	38(28/74)	44(18/41)	11q	q22	39(28/71)	54(21/39)
	p34-35	25(14/55)	52(17/33)		q23-24	42(26/62)	61(22/36)
	p22-31	28(19/67)	35(16/46)	13q	q12	32(20/63)	57(20/35)
3p	p25.1	27(20/73)	35(17/48)		q14	38(26/69)	66(25/38)
	p14-21	37(29/79)	59(22/37)	16q	q22.2	56(44/78)	56(24/43)
6q	q23-25	41(23/56)	50(19/38)		q24.3	62(47/76)	65(28/43)
	q26-27	45(27/60)	48(14/29)	17p	p13.3	52(42/81)	89(41/46)
8p	p21-22	46(39/85)	63(27/43)		p13.1	51(42/83)	73(30/41)
	9p	p21-22	31(24/77)	26(10/39)	q21.1	46(39/84)	71(35/49)
9q		q22.3-31	34(27/79)	41(16/39)	18q	q21.1	33(24/73)
	11p	p15	38(30/78)	51(23/45)		22q	q12
p11		22(15/69)	33(13/39)	q13	36(24/66)		36(14/39)

— Fisher's exact test, p < 0.05, % (LOH/informative)

表 4 Prospective study 対象症例の内訳

手術時期	1989年10月～1992年9月 (於 癌研病院)	
症例数	264 例	
平均年齢	52 歳 (SD11.2)	
	1a	6
病理組織	a1/a2/a3	50/67/105
	b1/b3/b7	4/13/2
T stage	t1/t2/t3	70/157/21
リンパ節転移	(-)	129
	(+)	124

表 5 Post-operative survival and relative risk of mortality

		5-year survival rate	Logrank p-value	Relative risk
1p34 (D1S552)	Retention	87%	0.0047	2.3
	LOH	69		
13q12 (D13S171)	Retention	90	0.0062	3.1
	LOH	70		
17p13.3 (D17S849)	Retention	92	0.0008	3.8
	LOH	71		
17q21.1 (D17S934)	Retention	87	0.0259	1.8
	LOH	76		
1p34 and 17p13.3	Retention	95	0.0001	8.6
	LOH	58		
13p12 and 17p13.3	Retention	97	0.0064	9.6
	LOH	73		

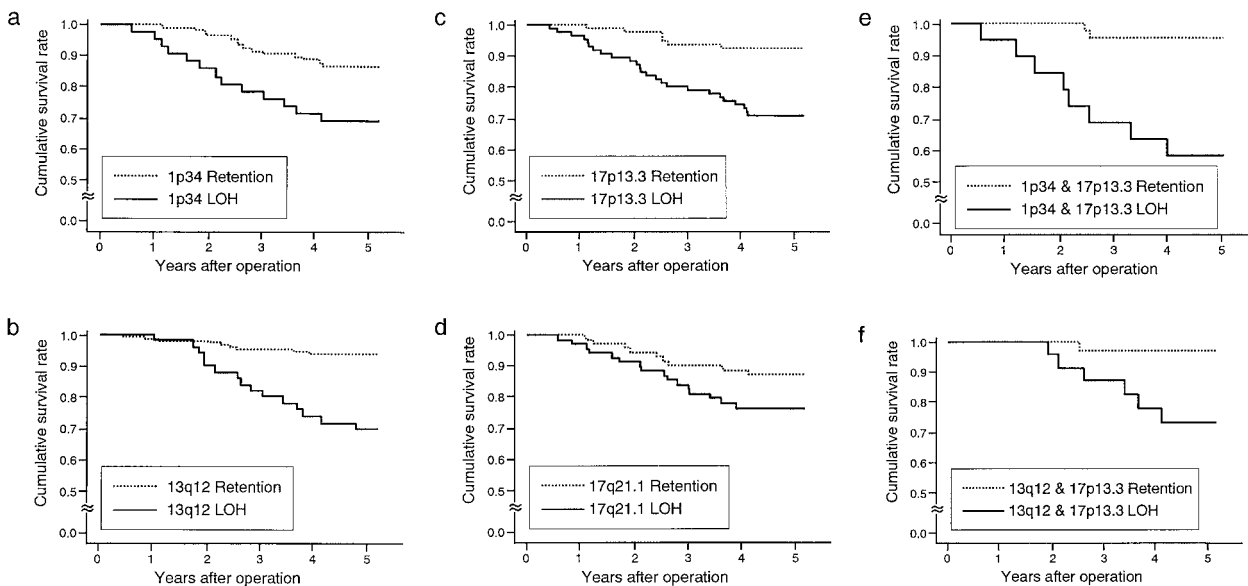


図 1 LOH の有無と生存曲線

の DNA 多型マーカーを用い、各症例毎に LOH の有無を調べ比較検討した。本研究で用いた DNA 多型マーカー一覧を表 2 に示す。

結果：1 p 34 35 ,3 p 14.3 21.1 ,13 q 12 ,13 q 14 ,17 p 13.3 ,17 p 13.1 ,17 q 21.1 の計 7 カ所の各領域で、生存症例に比べ死亡症例において有意に高頻度な LOH を検出した。結果を表 3 に示す。

2. Prospective study

対象：1989 年 10 月～1992 年 9 月までに癌研病院において乳癌根治手術を施行し DNA 抽出をなしえた全 264 症例(本研究に際し、DNA 抽出を開始してから、術後 5 年以上経過した全症例)を対象とした。対象症例の内訳を表 4 に示す。

方法：Retrospective study の結果を考慮し、各症例ごとに、染色体 1 p , 3 p , 6 q , 8 p , 9 q , 11 p , 11 q , 13 q , 16 q , 17 p , 17 q , 18 q , 22 q から計 18 領域、各領域ごとに 1 個の DNA 多型マーカーを選定して

LOH の有無を調べ、生存率を比較検討した(表 2 の下線)。

結果：1 p 34 35 ,13 q12 ,17 p 13.3 ,17 q 21.1 の各領域で、LOH の認められなかった群に比べ LOH の認められた群において、有意な生存率の低下を認めた。また、これらの複数の領域において LOH を示した症例では、さらに有意な生存率の低下を認めた。各生存曲線および総括を図 1 表 5 に示す。

おわりに

本研究により、特定の染色体領域における LOH の有無と術後予後との間に有意な相関が認められることが判明し、本研究で用いた DNA マーカーは乳癌における予後因子の判定に有用となり得ると考えられた。

(受付：1999 年 7 月 19 日)

(受理：1999 年 7 月 28 日)