

氏 名	Hoai Thi Thu Bui
<p>論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)  <b>SLCO1B1, SLCO2B1, and SLCO1B3 polymorphisms and susceptibility to bladder cancer risk</b>  <b>(SLCO1B1, SLCO2B1, SLCO1B3 遺伝子多型と膀胱発癌のリスク)</b></p> <p>論文要旨</p> <p>特に膀胱では尿中に含まれる多くの発癌物質が発癌に影響していると考えられる。発癌の初期の段階として尿中の発癌物質が細胞内に取り込まれることが重要であると考えられるが、この点に関する報告は全くなかった。そこで、我々は種々の物質の細胞内取り込みに関与する organic anion-transporting polypeptides (OATPs) をコードする遺伝子 <i>SLCO</i> の多型と膀胱癌の相関につき検討した。さらに、発癌物質の解毒に関与すると考えられる <i>N-acetyltransferase 2 (NAT2)</i> の遺伝子多型についても検討した。</p> <p>方法：対象は 1983 年～1995 年の間に当科を受診した膀胱癌患者と非膀胱癌患者である。検討した遺伝子多型は <i>SLCO1B1 rs2306283</i> (388A&gt;G, Asn130Asp)、<i>SLCO1B3 rs149117</i> (344T&gt;G, Ser112Ala)、<i>SLCO2B1 rs12422149</i> (935G&gt;A, Arg312Gln)、<i>NAT2</i> である。これらの遺伝子は日本人においても比較的高頻度に多型が見られ、多型による機能の違いが報告されていることよりこれらの遺伝子を選択した。方法は抹消血球より DNA を抽出し、<i>SLCO</i> についてはシーケンスを行い、<i>NAT2</i> に関しては PCR-RFLP 法を用い、rapid types (WT/WT, WT/M1, WT/M2, and WT/M3) と slow types (M1/M1, M1/M2, M1/M3, M2/M2, M2/M3, and M3/M3) に分類した。</p> <p>統計学的解析は SPSS version 20 statistical software package を用い、<math>p &lt; 0.05</math> の場合に有意差ありとした。</p> <p>結果：膀胱癌患者は 237 名 (男性 179 名、女性 58 名)、年齢は平均 69.2 (31- 89) 歳、非膀胱癌患者は 248 名 (男性 201 名、女性 47 名)、年齢は平均 70.6 (40- 87) 歳であり、両群間に有意差はなかった。喫煙については喫煙している、または喫煙していたものが膀胱癌患者群で 60.34% で非膀胱癌患者群の 40.32% と比較し有意に高かった (<math>p &lt; 0.001</math>)。</p> <p><i>SLCO1B3</i>、<i>SLCO2B1</i> に関しては、遺伝子型と膀胱癌の頻度とに有意な関連は認めなかった。<i>SLCO1B1</i> では AG/GG、AA の頻度は膀胱癌患者でそれぞれ 89.9%、10.1%、非膀胱癌患者で 84.6%、15.4% であり、膀胱癌患者において AG/GG は有意に高頻度であった (<math>p = 0.016</math>、OR=2.01)。膀胱癌を筋層非浸潤性と筋層浸潤性癌に分類して検討すると、筋層非浸潤癌では AG/GG、AA の頻度はそれぞれ 92.3%、7.7% であり非膀胱癌患者と比較して AG/GG の頻度が有意に高かった (<math>p = 0.01</math>、OR=2.71)。筋層浸潤癌においては非膀胱癌患者と比較して有意な差は認めなかった。<i>SLCO1B1</i> と <i>NAT2</i> 遺伝子型を組み合わせた検討では、<i>SLCO1B1</i> AG/GG+<i>NAT2</i> slow type の頻度は膀胱癌患者で 12.3%、非膀胱癌患者で 6.7% であり、膀胱癌患者において <i>SLCO1B1</i> AA+<i>NAT2</i> rapid type をもつ患者と比較して膀胱癌の発生が有意に効率であった (<math>p = 0.004</math>、OR=3.77)。</p> <p>考察：膀胱発癌に関しては芳香族アミン、喫煙、砒素をはじめとする多くの外因性発癌物質の関与が示されており、膀胱癌の発生母地である尿路上皮は尿中の多くの発癌物質に暴露されている。OATP は多くの物質の細胞内取り込みに関与しており、尿中の発癌物質の尿路上皮細胞内取り込みにも関与している可能性がある。今回の我々の検討では <i>SLCO1B1</i> の遺伝子型と膀胱癌の頻度に関連を認め、その関与が示唆された。<i>SLCO1B1 rs2306283</i> では A allele に比べ G allele で statin などの細胞内への取り込み能が高いことが示されており、</p>	

尿中の発癌物質取り込みも高い可能性が考えられ、AG/GG で AA 型に比較し膀胱癌の頻度が高かった可能性が考えられる。この *SLC01B1* 遺伝子型と膀胱癌の関連は膀胱癌の 70%を占める筋層非浸潤癌において認められ、筋層浸潤癌では認められなかった。筋層非浸潤癌と筋層浸潤癌では形態、悪性度などが大きく異なっており、発癌・進展における機序の違いが考えられる。*AT2* と *SLC01B1* 遺伝子型を組み合わせで検討した場合に解毒機能が低いと考えられる *NAT2* slow type と *SLC01B1* AG/GG を持つ患者の比率が膀胱癌患者で有意に高率であることより、細胞内への発癌物質の取り込みが多く、かつ解毒機能が低い場合に膀胱癌のリスクが高くなると考えられた。

結論：*SLC01B1*rs2306283 の遺伝子多型は膀胱発癌のリスクと関連する可能性が示され、*SLC01B1* の機能的遺伝子多型や *SLC01B1* やその蛋白である OATP1B1 の発現強度は膀胱癌リスクのバイオマーカーとなる可能性がある。また、*SLC01B1*/OATP1B1 は膀胱発癌や術後再発予防の治療標的となる可能性が考えられる。

## 学位論文審査結果要旨

氏 名	Bui Thi Thu Hoai				
論文審査委員	主査 所属	生体情報系	生殖生理情報部門	蜂須賀 徹	Ⓔ
	副査 所属	障害機構系	災害外科部門	田中 文啓	Ⓔ
		生体情報系	生理情報部門	迎 寛	Ⓔ
		系	部門		Ⓔ
		系	部門		Ⓔ
<p>論文題目</p> <p style="text-align: center;"><i>SLC01B1</i>, <i>SLC02B1</i>, and <i>SLC01B3</i> polymorphisms and susceptibility to bladder cancer risk (<i>SLC01B1</i>, <i>SLC02B1</i>, <i>SLC01B3</i> 遺伝子多型と膀胱発癌のリスク)</p> <p>学位論文審査結果要旨</p> <p>膀胱癌は主に尿中に存在する様々な発癌物質が発癌に関与すると考えられている。発癌の初期の段階として尿中の発癌物質が細胞内に取り込まれることが重要であると考えられるが、この点に関する報告は全くなかった。そこで、種々の物質の細胞内取り込みに関与する organic anion-transporting polypeptides (OATPs) をコードする遺伝子 <i>SLCO</i> の多型と膀胱癌の相関につき検討した。さらに、発癌物質の解毒に関与すると考えられる <i>N-acetyltransferase 2</i> (<i>NAT2</i>) の遺伝子多型についても検討した。</p> <p>方法：対象は 1983 年～1995 年の間に当科を受診した膀胱癌患者と非膀胱癌患者である。検討した遺伝子多型は <i>SLC01B1 rs2306283</i> (388A&gt;G, Asn130Asp)、<i>SLC01B3 rs149117</i> (344T&gt;G, Ser112Ala)、<i>SLC02B1 rs12422149</i> (935G&gt;A, Arg312Gln)、<i>NAT2</i> である。方法は抹消血球より DNA を抽出し、<i>SLCO</i> についてはシークエンスを行い、<i>NAT2</i> に関しては PCR-RFLP 法を用い、rapid types (WT/WT, WT/M1, WT/M2, and WT/M3) と slow types (M1/M1, M1/M2, M1/M3, M2/M2, M2/M3, and M3/M3) に分類した。統計学的解析は SPSS version 20 statistical software package を用い、<math>p &lt; 0.05</math> の場合に有意差ありとした。</p> <p>結果：膀胱癌患者は 237 名（男性 179 名、女性 58 名）、年齢は平均 69.2 (31- 89) 歳、非膀胱癌患者は 248 名（男性 201 名、女性 47 名）、年齢は平均 70.6 (40- 87) 歳であり、両群間に有意差はなかった。<i>SLC01B3</i>、<i>SLC02B1</i> に関しては、遺伝子型と膀胱癌の頻度とに有意な関連は認めなかった。<i>SLC01B1</i> では AG/GG、AA の頻度は膀胱癌患者でそれぞれ 89.9%、10.1%、非膀胱癌患者で 84.6%、15.4% であり、膀胱癌患者において AG/GG は有意に高頻度であった (<math>p=0.016</math>, OR=2.01)。膀胱癌を筋層非浸潤性と筋層浸潤性癌に分類して検討すると、筋層非浸潤癌では AG/GG、AA の頻度はそれぞれ 92.3%、7.7% であり非膀胱癌患者と比較して AG/GG の頻度が有意に高かった (<math>p=0.01</math>, OR=2.71)。筋層浸潤癌においては非膀胱癌患者と比較して有意な差は認めなかった。<i>SLC01B1</i> と <i>NAT2</i> 遺伝子型を組み合わせた検討では、<i>SLC01B1</i> AG/GG+<i>NAT2</i> slow type の頻度は膀胱癌患者で 12.3%、非膀胱癌患者で 6.7% であり、膀胱癌患者において <i>SLC01B1</i> AA+<i>NAT2</i> rapid type をもつ患者に比較して膀胱癌の発生が有意に効率であった (<math>p=0.004</math>, OR=3.77)。</p> <p>考察：<i>SLC01B1 rs2306283</i> では A allele に比べ G allele で statin などの細胞内への取り込み能が高いことが示されており、尿中の発癌物質取り込みも高い可能性が考えられ、AG/GG で AA 型に比較し膀胱癌の頻度が高かった可能性が考えられる。この <i>SLC01B1</i> の遺伝子多形は、発癌物質の細胞内取り込みという発癌の初期のステップに関与し、細胞内取り込みが活発な <i>SLCO</i> 遺伝子型をもつ人では発癌物質の細胞内取り込みが亢進しており、さらに <i>NAT2</i> 遺伝子型が解毒作用の劣っている型 (slow type) であれば、さらに発癌のリスクが高くなると推測された。</p> <p>結論：<i>SLC01B1</i> の遺伝子多型は膀胱発癌のリスクと関連する可能性が示され、<i>SLC01B1</i> の機能的遺伝子多型や <i>SLC01B1</i> やその蛋白である OATP1B1 の発現強度は膀胱癌リスクのバイオマーカーとなる可能性がある。</p> <p>評価：、発癌物質の細胞内取り込みに関与する遺伝子 <i>SLCO</i> の多型と膀胱癌との関係を初めて明らかにした論文であり、本学の学位論文として適格であると判断した。</p>					
平成 26 年 10 月 10 日					