



2012年7月12日

独立行政法人国立がん研究センター  
独立行政法人理化学研究所

## 肺腺がんのかかりやすさに関わる2カ所の遺伝子領域を発見 ～国立がん研究センター・理研等研究グループによる 新しい遺伝子領域の発見をNature Genetics誌に発表～

肺がんはがん死因の一位であり、年間に本邦で7万人、全世界で137万人の死をもたらす難治がんです。肺がんの早期発見は難しく、また根治的手術を行ってもしばしば再発します。肺腺がんは最も発症頻度が高く増加傾向にある肺がんですが、喫煙による危険度は2倍程度と、ほかのタイプの肺がんと比較すると弱く、約半数は非喫煙者にも発症します。また、人種差があることも示唆されており、日本人症例を出発点とした喫煙以外の危険因子の同定とそれに基づく予防法の開発・罹患危険度の診断の方法が必要とされています。

独立行政法人国立がん研究センター、独立行政法人理化学研究所等研究グループは共同で、肺腺がん患者6千人とがんに罹患していない人1万3千人を遺伝子多型(遺伝子の個人差)の比較解析(GWAS: genome-wide association study/全ゲノム関連解析)を行い、肺腺がんのかかりやすさに関わる2個の新規遺伝子領域を発見しました。そして、その研究成果に関する論文が国際学術誌『Nature Genetics』に発表されます(7月15日付けオンライン掲載: 日本時間7月16日)[\[論文 1\]](#)

共同研究の主な成果は以下の通りです。

1. 日本人の肺腺がん患者6,029人とがんに罹患していないコントロール集団13,535人を対象に、ヒトゲノム全域にわたる約70万個の一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism: SNP)を比較解析しました。その結果、

2カ所の遺伝子領域(BPTF, BTNL2)が肺腺がんへのかかりやすさに関わることが明らかになりました。

2. 欧米や理研グループにより、すでに2カ所の遺伝子領域(TERT, TP63)が発見されていましたが[論文2、3]、今回の日本人症例に焦点を当てた大規模な検索により、合計少なくとも4カ所の遺伝子領域が、肺腺がんのかかりやすさに関係することが明らかになりました。
3. 肺腺がんのかかりやすさには、喫煙等の環境要因だけでなく、遺伝要因(遺伝子の個人差)が関係することが、さらに確認されました。今後、環境要因・遺伝要因の組み合わせにより、肺腺がんにかかりやすい人を予測し、重点的に検診を行い、早期発見・治療を行うことで、肺がん死を減少させることができると考えられます。

本研究は、以下の研究グループ等の取り組みの成果です。

1. 国立がん研究センター研究所ゲノム生物学研究分野(河野隆志分野長)
2. 理化学研究所ゲノム医科学研究センター(久保充明センター長代理)
3. 滋賀医科大学腫瘍センター(醍醐弥太郎センター長)
4. 国立がん研究センター研究所ゲノムコアファシリティ(吉田輝彦分野長)
5. オーダーメイド医療実現化プロジェクト(久保充明プロジェクトリーダー)

等

私たち(上記1)の研究グループは、本年2月に、肺腺がんの治療標的としてRET融合遺伝子を同定しました[論文4]。

プレスリリース: 2012年2月13日 新しい肺がん治療標的遺伝子の発見をNature Medicine誌に発表

<http://www.ncc.go.jp/jp/information/pdf/20120213.pdf>

今後も、予防・治療の両面から、肺腺がんによる死亡の減少をめざし、尽力して参ります。

**【論文 1】** Shiraishi K, Kunitoh H, Daigo Y, Takahashi A, Goto K, Sakamoto H, Ohnami S, Shimada Y, Ashikawa K, Saito A, Watanabe S, Tsuta K, Kamatani N, Yoshida T, Nakamura Y, Yokota J, Kubo M, Kohno T. A genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for lung adenocarcinoma in the Japanese population. *Nature Genetics*, 2012, in press.  
doi:10.1038/ng.2353

**【論文 2】**

Landi MT, Chatterjee N, Yu K, Goldin LR, Goldstein AM, Rotunno M, et al. A genome-wide association study of lung cancer identifies a region of chromosome 5p15 associated with risk for adenocarcinoma. *Am J Hum Genet* 85, 679-91 (2009).

**【論文 3】** Miki D, Kubo M, Takahashi A, Yoon KA, Kim J, Lee GK, et al. Variation in TP63 is associated with lung adenocarcinoma susceptibility in Japanese and Korean populations. *Nat Genet.* 2010 Oct;42(10):893-6.

**【論文 4】** Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T, Sakamoto H, Tsuta K, Furuta K, Shimada Y, Iwakawa R, Ogiwara H, Oike T, Enari M, Schetter AJ, Okayama H, Haugen A, Skaug V, Chiku S, Yamanaka I, Arai Y, Watanabe S, Sekine I, Ogawa S, Harris CC, Tsuda H, Yoshida T, Yokota J, Shibata T. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nature Medicine*, 2012, 18, 375-377.

## 1. 背景

肺がんはがん死因第一位であり、年間に本邦で 7 万人、全世界で 137 万人の死をもたらす難治がんです。肺腺がんは肺がんの中で最も発症頻度が高く増加傾向にあります。肺がんの危険因子として喫煙が挙げられますが、肺腺がんは肺がんの中でも喫煙との関連が弱く（相対危険度は約 2 倍）、約半数は非喫煙者に発症します。よって、危険因子がよくわかっていないことから、罹患危険群の把握や発症予防は容易ではありません。そのため、喫煙以外の危険因子の同定とそれに基づく予防法の開発・罹患危険度の診断の方法が必要とされています。

これまで、欧米や理化学研究所の研究グループによるヒトゲノム全域にわたる肺腺がん患者—非がん対照群での一塩基多型の比較解析(GWAS)が行われ、2カ所の肺腺がん感受性遺伝子領域（TERT, TP63）が報告されました。

今回の研究では、さらなる遺伝子領域を明らかにするため、さらなる大規模な解析を行いました。

## 2. 研究成果と手法

国立がん研究センターやオーダーメイド医療実現化プロジェクト（バイオバンクジャパン）で収集された日本人の肺腺がん患者もしくはがんに罹患していない対照群の血液DNAについて、高速大量タイピングシステムによる大規模な遺伝子多型の比較解析を行いました。合計6,029人の患者と13,535人の対照群の解析により、既報告の2カ所の遺伝子領域、TERT（オッズ比= 1.41）およびTP63（p63：オッズ比 = 1.25）のほかに、2カ所の新しい遺伝子領域、BPTF（オッズ比 = 1.20）およびBTNL2（オッズ比 = 1.18）を発見しました（図1）。

BPTFはクロマチン制御に関わる遺伝子の一つです。最近がん細胞においてクロマチン制御に関わる遺伝子が異常を起こしていることが明らかになり、これらの遺伝子群が、発がんの抑制に関わると考えられています。一方、BTNL2遺伝子は免疫の制御に関わると考えられている遺伝子です。遺伝子の多型によるこれらの遺伝子の活性の個人差が、肺腺がんの発症のリスクを左右している可能性があります。

## 3. 今後の展望

今回の発見により、肺腺がんのかかりやすさには、喫煙等の環境要因だけで

なく、少なくとも 4 カ所の遺伝子領域の個人差が関係することが、明らかになりました。これらの遺伝要因と環境要因を組み合わせることで、将来的に日本人の肺腺がんの発症リスクの予測が行うことができると期待できます。また、これらの領域の遺伝子の個人差の意義をさらに研究することは、肺腺がんの発症のメカニズムの解明、新しい予防法の開発に役立つと考えます。

国立がん研究センターでは、地域住民やがん検診受診者などを対象に、生活習慣やゲノムをはじめとする各種オミックス解析を含めた「分子疫学コホート研究」を推進しています。今後、これらの研究とも連携することにより、環境要因やゲノム以外のバイオマーカーと組み合わせ、がんの発症要因解明・予防法の開発のため尽力して参ります。

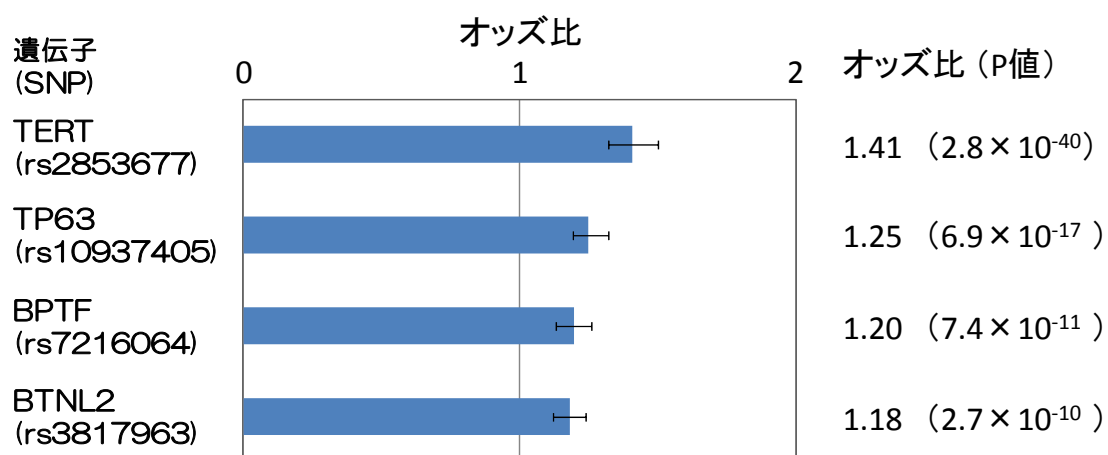


図1 遺伝子多型の危険型を一つ持ったときの肺腺がん発症危険度(オッズ比)バーは 95%信頼区間を示す。

この遺伝子多型の危険型を一つ持つと 1.2~1.4 倍、肺腺がんにかかりやすくなると推定された。

### <補足説明>

#### ・オーダーメイド医療実現化プロジェクト

文部科学省リーディングプロジェクトとして2003年から開始されている。東京大学医科学研究所に設置されているバイオバンクジャパンに収集されたDNAや血清試料、臨床情報を解析し、遺伝子の違いに基づき病気や薬の副作用の原因などを明らかにして、新しい治療法や診断法を開発するためのプロジェクトである。理研ゲノム医科学研究センターは中核機関として役割を果たしている。  
<http://biobankjp.org/>

#### ・一塩基多型 (SNP: Single Nucleotide Polymorphism)

ヒトゲノムは約30億塩基対からなるとされているが、個々人を比較するとその塩基配列には違いがある。この塩基配列の違いのうち、集団内で1%以上の頻度で認められるものを多型と呼ぶ。遺伝子多型は遺伝的な個人差を知る手がかりとなるが、最も数が多いのは一塩基の違いであるSNPである。多型による塩基配列の違いが遺伝子産物であるタンパク質の量的または質的变化を引き起こし、病気のかかりやすさや医薬品への反応の個人差をもたらす。

#### ・GWAS: genome-wide association study / 全ゲノム関連解析

遺伝子多型を用いて疾患と関連する遺伝子を見つける方法の1つ。ある疾患の患者（ケース）とその疾患にかかっていない被験者（コントロール）の間で、多型の頻度に差があるかどうかを統計的に検定して調べる。ゲノムワイド解析では、ヒトゲノム全体を網羅する70~100万カ所のSNPを用いて、ゲノム全体から疾患と関連する領域・遺伝子を同定する。

#### ・TERT遺伝子

真核生物の染色体末端（テロメア）の特異的反復配列を伸長させる酵素であり、テロメラーゼを構成する逆転写酵素をコードする遺伝子。テロメラーゼはがん細胞で機能の亢進が認められ、細胞の不死化に重要な役割を果たしている。

#### ・TP63遺伝子 (p63遺伝子)

がん抑制遺伝子TP53 (p53とも呼ばれる) と相同性をもつファミリータンパク質をコードする遺伝子で、そのがん抑制遺伝子としての可能性が示唆されている。

#### ・ BPTF遺伝子

転写・複製・DNA修復の際にクロマチンの構造を再構成する遺伝子群の1つである。近年多くのがん種で、クロマチン制御に関わる遺伝子群の不活性化変異が報告されている。BPTF遺伝子の機能については不明な点が多い。最近、肝臓がんにおける変異も発見されている。

(プレスリリース: 2012年05月28日 肝臓がんの全ゲノムを27例で解読 —多様なゲノム変異は肝炎ウイルスや飲酒などとも関連— : <http://www.ncc.go.jp/jp/information/pdf/20120528.pdf>)

Fujimoto A, Totoki Y, Abe T, Boroevich KA, Hosoda F, Nguyen HH, Aoki M, Hosono N, Kubo M, Miya F, Arai Y, Takahashi H, Shirakihara T, Nagasaki M, Shibuya T, Nakano K, Watanabe-Makino K, Tanaka H, Nakamura H, Kusuda J, Ojima H, Shimada K, Okusaka T, Ueno M, Shigekawa Y, Kawakami Y, Arihiro K, Ohdan H, Gotoh K, Ishikawa O, Ariizumi S, Yamamoto M, Yamada T, Chayama K, Kosuge T, Yamaue H, Kamatani N, Miyano S, Nakagama H, Nakamura Y, Tsunoda T, Shibata T, Nakagawa H. Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators. Nat Genet. 2012 May 27;44(7):760-4.

#### ・ BTNL2遺伝子

免疫応答に関わる遺伝子である。しかしながら、BTNL2遺伝子の機能的意義については、よくわかっていない。

#### ・ 喫煙の相対危険度

疫学における指標の1つで、喫煙群と非喫煙群における肺腺がん発症の頻度を比で表現したものである。相対危険度は喫煙群における肺腺がん発症率を非喫煙群における肺腺がん発症率で割ることにより求めることができ、暴露因子と疾病発生との関連の強さを示す指標となる。肺がんは、主に腺がん、扁平上皮がん、小細胞がんの3つの組織型に分けられ、腺がんにおける喫煙に対する相対危険度は約2倍であるのに対して、扁平上皮がんならびに小細胞がんでは相対危険度は5倍以上になる。

・ 遺伝子多型に関する高速大量タイピングシステム

遺伝子型の決定（ジェノタイピング）を高速、かつ大量に行うシステムである。本研究では、イルミナ社のインフィニウム法と理研が独自に開発したマルチプレックスPCRを併用したインベーター法、さらにTaqMan法の3つのタイピングシステムを用いてゲノム網羅的な解析を行っている。

・ オッズ比

ある集団での発症リスクの大きさを表す指標の一つ。基準とするもの(ある多型のタイプを持たない人)に対して、その集団(ある多型のタイプを持つ人)が発症するリスクが何倍であるかを示す。

・ クロマチン制御

高等生物のDNAはヒストンというタンパク質と複合体を形成してクロマチン高次構造をとり、その複合体の形成や構造変化を通して、RNAへの転写やDNA複製を制御している。DNAのメチル化やヒストンの化学的修飾、ほかにさまざまなタンパク質との複合体形成によってクロマチン構造の開閉が行われる。

<報道担当・問い合わせ先>

(問い合わせ先)

独立行政法人国立がん研究センター  
研究所ゲノム生物学研究分野 分野長  
河野 隆志 (こうの たかし)

E-mail: tkkohno @ ncc.go.jp  
TEL:03-3542-2511(内線 4652)  
FAX:03-3542-0807

独立行政法人 理化学研究所  
横浜研究推進部 企画課

TEL : 045-503-9117  
FAX : 045-503-9113



(報道担当)

独立行政法人 国立がん研究センター広報室

TEL : 03-3542-2511 (代表)

FAX : 03-3542-2545

独立行政法人 理化学研究所 広報室 報道担当

TEL : 048-467-9272

FAX : 048-462-4715