

報道関係各位

肺腺がんリスクを決める遺伝子の個人差を同定 非喫煙者の肺腺がんリスクの予測に期待

2023年6月9日

国立研究開発法人国立がん研究センター、愛知県がんセンター、国立研究開発法人理化学研究所、国立大学法人東京大学医科学研究所、国立大学法人東京大学大学院新領域創成科学研究科、国立大学法人滋賀医科大学、国立大学法人東京医科歯科大学、日本赤十字社医療センター、地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター、国立大学法人秋田大学、国立大学法人佐賀大学、国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学、国立大学法人信州大学、公立大学法人福島県立医科大学、国立大学法人群馬大学

発表のポイント

- アジア人における肺腺がんリスクを決める28個の遺伝子の個人差を同定しました。
- アジア人と欧米人では遺伝子の個人差による肺腺がんリスクが異なることが明らかになりました。
- アジア人肺腺がん患者の非喫煙者における肺腺がんリスクは、遺伝子の個人差による影響が大きいことが明らかとなりました。
- 本成果が非喫煙者の肺腺がんリスク予測、肺がん個別化予防に繋がることが期待されます。

概要

国立研究開発法人国立がん研究センター(理事長:中釜 齊、東京都中央区)研究所ゲノム生物学研究分野 白石航也ユニット長、河野隆志分野長、愛知県がんセンター(総長:丹羽康正、愛知県名古屋市)がん予防研究分野 松尾恵太郎部分野長などからなる国内の研究チームは、米国国立がん研究所が主導する国際共同研究に参画し、日本人を含むアジア人の肺腺がん患者と肺がんに罹患していない人についてゲノムワイド関連解析(注1)を実施しました。その結果、日本人を含めたアジア人における肺腺がんリスクを決める28個(既知含め)の遺伝子の個人差(体質を決める遺伝子多型(注2))を同定しました。遺伝子多型の個数の違いから、アジア人の肺腺がん発がんリスクは欧米人と異なることが明らかになりました。またアジア人肺腺がん患者の非喫煙者における肺腺がんリスクは、遺伝子の個人差による影響が大きいことが明らかとなりました。

本研究成果は、2023年5月26日(米国東部時間)付で、英国科学誌「Nature Communications」に掲載されました。

背景

肺がんはがん死因の一位であり、日本では年間に約 7 万 6 千人(国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(厚生労働省人口動態統計)より)、全世界では約 180 万人(世界保健機関, Fact Sheets, Cancer の章より)の死をもたらしています。肺がんの中でも最も発症頻度が高く、増加傾向にあるのが肺腺がんです。肺腺がんは、肺がんの危険因子である喫煙との関連が比較的弱く(相対危険度は約 2 倍)、約半数は非喫煙者での発症です(参考論文1)。喫煙以外の危険因子が特定されていないことから、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罹患危険度の診断法が求められています。

また、肺腺がんの発症には、人種差があることも知られており、非喫煙者における発症頻度が欧米人よりもアジア人で高いことが報告されています(参考論文2)。そこで私たちは米国国立がん研究所が主導する国際共同研究に参画し、肺腺がんへの罹りやすさを決める遺伝子の個人差(遺伝子多型)を網羅的に同定するとともに、欧米人との比較を行いました。

研究方法

米国国立がん研究所が主導する国際共同研究に参画し、日本人を含むアジア人の肺腺がん患者約 2 万例と肺がん罹患していない人約 15 万例についてゲノムワイド関連解析(GWAS:genome-wide association study)を実施し、遺伝子多型の分布に差があるかどうかを統計的に検定しました。

研究結果

1. アジア人における肺腺がんリスクを決める遺伝子の個人差を同定

アジア人における肺腺がんリスクを決める 28 個の遺伝子の個人差(遺伝子多型)を同定しました。これまでに知られていた *TERT*, *TP63*, *ROS1* など 21 個の遺伝子に加えて、*FGF7*, *PIK3CB*, *GCLC*, *PDGFC*, *SFTPB* など 7 個の遺伝子に存在していることを新たに発見しました。(図 1)

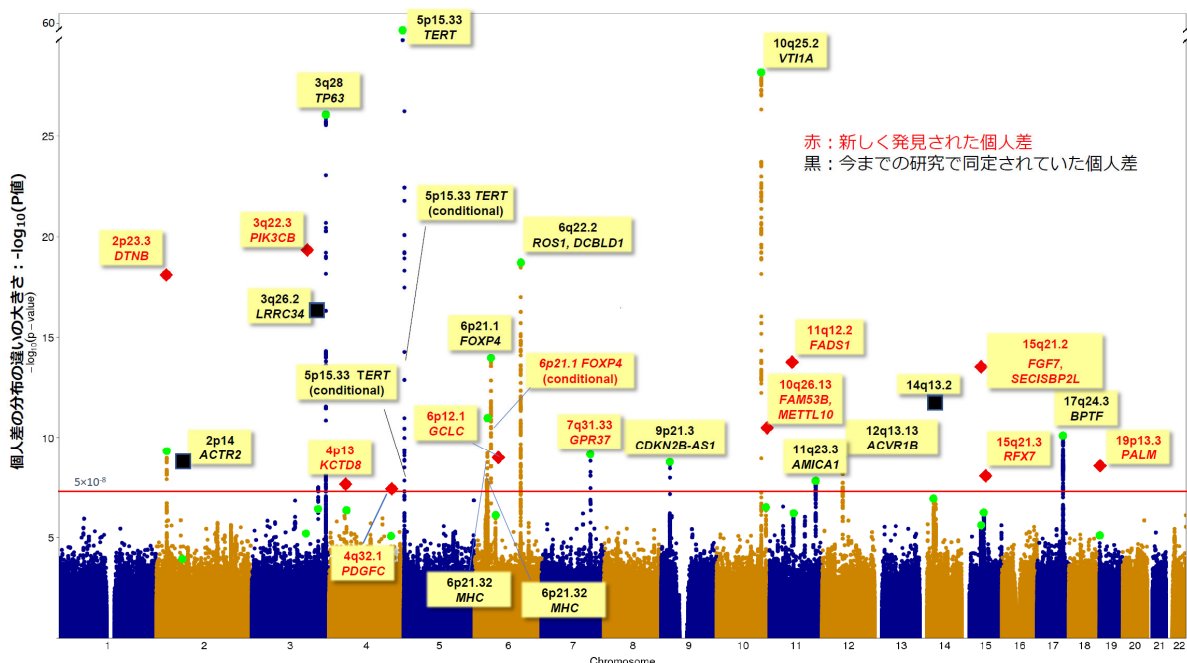


図1 同定された 28 個の遺伝子の個人差

2. アジア人と欧米人では遺伝子の個人差による肺腺がんリスクが異なる

今回同定されたアジア人の肺腺がんリスクを決める遺伝子多型の個数と、欧米人患者の肺腺がんリスクを決める遺伝子多型の個数を調べたところ、アジア人には肺腺がんリスクとして同定される遺伝子多型が多く存在していることが分かりました。(表 1)

表1 肺腺がんリスクと同定された遺伝子多型の個数と存在する遺伝子の人種間の比較

	アジア人	欧米人※
遺伝子多型数	28 個	16 個
遺伝子名	<i>DTNB, ACTR2, PIK3CB, LRRC34, TP63, KCTD8, PDGFC, TERT</i> (3 independent loci), <i>GCLC, HLA-class I, HLA-class II, FOXP4</i> (2 independent loci), <i>ROS1-DCBLD1, GPR37, CDKN2B-AS1, VTI1A, FAM53B-METTL10, FADS1, AMICA1, ACVR1B, 14q13.2, FGF7-SECISBP2L, RFX7, BPTF, PALM</i> (同じ個所に 2 つもしくは 3 つの独立した因子があるため遺伝子数は 25 個)	<i>ACTR2, TP63, TERT, IRF4, HLA-class I/II, ROS1-DCBLD1, NRG1, MIR31HG-MTAP, STN1-SLK, VTI1A, ATM, MPZL3, SECISBP2L-COPS2, CHRNA5, CYP2A6, RTEL1-TNFRSF6B</i>

※出典は参考文献†3

3. 非喫煙者における肺腺がんリスクは遺伝子の個人差による影響が大きい

アジア人の肺腺がん患者で、遺伝子多型を組み合わせ、肺腺がん罹患リスクを数値化できるポリジェニックリスクスコア(注 3)を算出しました。その中から、ポリジェニックスコアが高いために肺腺がん罹患リスクが高に分類された患者(今回調査したアジア人肺腺がん患者の 20%にあたる)について調査を行いました。喫煙歴の有無で肺腺がんの危険度をグラフ化すると、非喫煙者で肺腺がん罹患していない人と比べて、非喫煙者で 2.07 倍、喫煙者で 1.80 倍肺腺がんリスクが上昇することを見出しました※※。本研究において、非喫煙者における肺腺がんリスクは遺伝子の個人差による影響が大きいことが明らかになりました(相互作用の P 値=0.0058)(図 2)。

※※本研究では、喫煙による相対リスク(約 2 倍)は考慮されておらず、遺伝子の個人差による違いのみを評価しています。そのため、喫煙歴の有無などの環境因子を考慮した場合、喫煙者の方が非喫煙者に比べて肺腺がんリスクは上昇します。

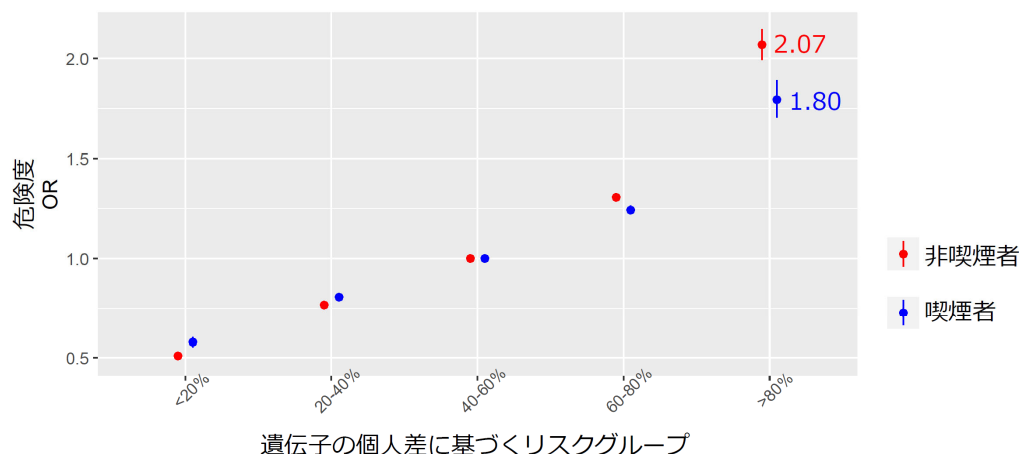


図 2 遺伝子の個人差の組み合わせによる肺腺がんへの罹りやすさの危険度

今後の展望

今回同定された肺腺がんリスクに関わる遺伝子の個人差を用いて算出されるポリジェニックスコアから、非喫煙者における肺腺がんリスクを推定できることが分かりました。今後は、喫煙の有無や飲酒、ストレスなどの他の環境因子などと組み合わせ肺腺がんリスクの高い群を同定し、肺がん個別化予防の手法の研究開発につなげていきたいと考えます。

研究支援

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的がん医療実用化研究事業 (JP15ck0106096)・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)、国立がん研究センターバイオバンク、多目的コホート研究 (JPHC 研究: 国立がん研究センター研究開発費 23-A-31[特], 26-A-2, 29-A-4, and 2020-J-4) の支援を受け行われました。

発表論文

雑誌名

Nature Communications (オンライン版)

タイトル

Genome-wide association study of lung adenocarcinoma in East Asia and comparison with a European population

著者

Jianxin Shi*, Kouya Shiraiishi*, Jiyeon Choi*, Keitaro Matsuo*, Tzu-Yu Chen*, Juncheng Dai*, Rayjean J Hung*, Kexin Chen*, Xiao-Ou Shu*, Young Tae Kim, Maria Teresa Landi, Dongxin Lin, Wei Zheng, Zihua Yin, Baosen Zhou, Bao Song, Jiucun Wang, Wei Jie Seow, Lei Song, I-Shou Chang, Wei Hu1, Li-Hsin Chien, Qiuyin Cai, Yun-Chul Hong, Hee Nam Kim, Yi-Long Wu, Maria Pik Wong, Brian Douglas Richardson, Karen M Funderburk, Shilan Li, Tongwu Zhang, Charles Breeze, Zhaoming Wang, Batel Blechter, Bryan A Bassig, Jin Hee Kim, Demetrius Albanes, Jason YY Wong, Min-Ho Shin, Lap Ping Chung, Yang Yang, She-Juan An, Hong Zheng, Yasushi Yatabe, Xu-Chao Zhang, Young-Chul Kim, Neil E Caporaso, Jiang Chang, James Chung Man Ho, Michiaki Kubo, Yataro Daigo, Minsun Song, Yukihide Momozawa, Yoichiro Kamatani, Masashi Kobayashi, Kenichi Okubo, Takayuki Honda, H Dean Hosgood, Hideo Kunitoh, Harsh Patel, Shun-ichi Watanabe, Yohei Miyagi, Haruhiko Nakayama, Shingo Matsumoto, Hidehito Horinouchi, Masahiro Tsuboi, Ryuji Hamamoto, Koichi Goto, Yuichiro Ohe, Atsushi Takahashi, Akiteru Goto, Yoshihiro Minamiya, Megumi Hara, Yuichiro Nishida, Kenji Takeuchi, Kenji Wakai, Koichi Matsuda, Yoshinori Murakami, Kimihiro Shimizu, Hiroyuki Suzuki, Motonobu Saito, Yoichi Ohtaki, Kazumi Tanaka, Tangchun Wu, Fusheng Wei, Hongji Dai, Mitchell J Machiela, Jian Su, Yeul Hong Kim, In-Jae Oh, Victor Ho Fun Lee, Gee-Chen Chang, Ying-Huang Tsai, Kuan-Yu Chen, Ming-Shyan Huang, Wu-Chou Su, Yuh-Min Chen, Adeline Seow, Jae Yong Park, Sun-Seog Kweon, Kun-Chieh Chen, Yu-Tang Gao, Biyun Qian, Chen Wu, Daru Lu, Jianjun Liu, Ann G Schwartz, Richard Houlston, Margaret R Spitz, Ivan P Gorlov, Xifeng Wu, Ping Yang, Stephen Lam, Adonina Tardon, Chu Chen, Stig E Bojesen, Mattias Johansson, Angela Risch, Heike Bickeböller, Bu-Tian Ji, H-Erich Wichmann, David C Christiani, Gadi Rennert, Susanne Arnold, Paul Brennan, James McKay, John K Field, Sanjay S Shete, Loic Le Marchand,

Geoffrey Liu, Angeline Andrew, Lambertus A Kiemeneij, Shan Zienolddiny-Narui, Kjell Grankvist, Mikael Johansson, Angela Cox, Fiona Taylor, Jian-Min Yuan, Philip Lazarus, Matthew B Schabath, Melinda C Aldrich, Hyo-Sung Jeon, Shih Sheng Jiang, Jae Sook Sung, Chung-Hsing Chen, Chin-Fu Hsiao, Yoo Jin Jung, Huan Guo, Zhibin Hu, Laurie Burdett, Meredith Yeager, Amy Hutchinson, Belynda Hicks, Jia Liu, Bin Zhu, Sonja I Berndt, Wei Wu, Junwen Wang, Yuqing Li, Jin Eun Choi, Kyong Hwa Park, Sook Whan Sung, Li Liu, Chang Hyun Kang, Wen-Chang Wang, Jun Xu, Peng Guan, Wen Tan, Chong-Jen Yu, Gong Yang, Alan Dart Loon Sihoe, Ying Chen, Yi Young Choi, Jun Suk Kim, Ho-Il Yoon, In Kyu Park, Ping Xu, Qincheng He, Chih-Liang Wang, Hsiao-Han Hung, Roel C.H. Vermeulen, Iona Cheng, Junjie Wu, Wei-Yen Lim, Fang-Yu Tsai, John K.C. Chan, Jihua Li, Hongyan Chen, Hsien-Chih Lin, Li Jin, Jie Liu, Norie Sawada, Taiki Yamaji, Kathleen Wyatt, Shengchao A. Li, Hongxia Ma, Meng Zhu, Zhehai Wang, Sensen Cheng, Xuelian Li, Yangwu Ren, Ann Chao, Motoki Iwasaki, Junjie Zhu, Gening Jiang, Ke Fe, Guoping Wu, Chih-Yi Chen, Chien-Jen Chen, Pan-Chyr Yang, Jinming Yu, Victoria L. Stevens, Joseph F. Fraumeni Jr1, Nilanjan Chatterjee**, Olga Y Gorlova**, Chao Agnes Hsiung**, Christopher I Amos**, Hongbing Shen**, Stephen J Chanock**, Nathaniel Rothman**, Takashi Kohno**, Qing Lan**

(* co-first authors, **co-corresponding authors)

掲載日

2023年5月26日(米国東部時間)

DOI

s41467-023-38196-z

URL

<https://www.nature.com/articles/s41467-023-38196-z>

発表者

国立研究開発法人国立がん研究センター

白石 航也(筆頭著者)、渡辺 俊一、松本 慎吾、堀之内 秀仁、坪井 正博、浜本 隆二、後藤 功一、大江 裕一郎、河野 隆志(責任著者)

愛知県がんセンター

松尾 恵太郎(筆頭著者)

国立研究開発法人理化学研究所 生命医科学研究センター

久保 充明(研究当時)、桃沢 幸秀、鎌谷 洋一郎、高橋 篤

国立大学法人東京大学

醍醐 弥太郎、松田 浩一、村上 善則

国立大学法人滋賀医科大学

醍醐 弥太郎

国立大学法人東京医科歯科大学

小林 正嗣(研究当時)、大久保 憲一、本多 隆行

日本赤十字社医療センター

國頭 英夫

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター

宮城 洋平、中山 治彦

国立大学法人秋田大学

後藤 明輝、南谷 佳弘

国立大学法人佐賀大学

原 めぐみ、西田 裕一郎

国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学

竹内 研時、若井 建志

国立大学法人信州大学

清水 公裕

公立大学法人福島県立医科大学

鈴木 弘行、齋藤 元伸

国立大学法人群馬大学

大瀧 容一、田中 和美

参考論文

†1

Sobue T, Suzuki T, Fujimoto I, Matsuda M, Doi O, Mori T, Furuse K, Fukuoka M, Yasumitsu T, Kuwahara O, et al. Case-control study for lung cancer and cigarette smoking in Osaka, Japan: comparison with the results from Western Europe Jpn J Cancer Res. 1994 May;85(5):464-73.

†2

Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL, Boffetta P, Buring JE, Feskanich D, Flanders WD, Jee SH, Katanoda K, Kolonel LN, Lee IM, Marugame T, Palmer JR, Riboli E, Sobue T, Avila-Tang E, Wilkens LR, Samet JM. Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. PLoS Med. 2008 Sep 30;5(9):e185.

Byun J, Han Y, Li Y, Xia J, Long E, Choi J, Xiao X, Zhu M, Zhou W, Sun R, Bossé Y, Song Z, Schwartz A, Lusk C, Rafnar T, Stefansson K, Zhang T, Zhao W, Pettit RW, Liu Y, Li X, Zhou H, Walsh KM, Gorlov I, Gorlova O, Zhu D, Rosenberg SM, Pinney S, Bailey-Wilson JE, Mandal D, de Andrade M, Gaba C, Willey JC, You M, Anderson M, Wiencke JK, Albanes D, Lam S, Tardon A, Chen C, Goodman G, Bojeson S, Brenner H, Landi MT, Chanock SJ, Johansson M, Muley T, Risch A, Wichmann HE, Bickeböller H, Christiani DC, Rennert G, Arnold S, Field JK, Shete S, Le Marchand L, Melander O, Brunnstrom H, Liu G, Andrew AS, Kiemeny LA, Shen H, Zienolddiny S, Grankvist K, Johansson M, Caporaso N, Cox A, Hong YC, Yuan JM, Lazarus P, Schabath MB, Aldrich MC, Patel A, Lan Q, Rothman N, Taylor F, Kachuri L, Witte JS, Sakoda LC, Spitz M, Brennan P, Lin X, McKay J, Hung RJ, Amos CI. Cross-ancestry genome-wide meta-analysis of 61,047 cases and 947,237 controls identifies new susceptibility loci contributing to lung cancer. *Nat Genet.* 2022 Aug;54(8):1167-1177.

用語解説

(注1) GWAS (genome-wide association study) / ゲノムワイド関連解析

遺伝子多型を用いて疾患リスクを決める遺伝子を見つける方法の1つ。ある疾患の患者とその疾患にかかっていない対照者との間で、多型の分布に差があるかどうかを統計的に検定して調べる。全ゲノム関連解析では、ヒトゲノム全体にわたる多型を用いて、疾患と関連する領域・遺伝子を同定する。

(注2) 遺伝子多型

ヒトゲノムは約30億塩基対のDNAからなるが、血液型などその塩基配列には個人差がある。この違いのうち、集団内で1%以上の頻度で認められるものを多型と呼ぶ。最も数が多いのは一塩基の違いである一塩基置換多型(SNP: Single Nucleotide Polymorphism)であり、ヒトゲノム中1,000万種類のレベルで存在する。多型による塩基配列の違いがタンパク質の量または質の変化を引き起こし、体格、病気の罹りやすさ、医薬品への反応などの個人差をもたらす。

(注3) ポリジェニックリスクスコア (polygenic risk score) / 多遺伝子リスクスコア

ある個人が持つ疾患の発症リスクを高めるすべての遺伝子の個人差をスコア化したもので、個人の疾患リスクの評価の手法の一つとして用いられる。

報道関係者からのお問い合わせ先

<研究について>

国立研究開発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)

TEL: 03-3542-2511(内線 3879) E-mail: tkkohno@ncc.go.jp

<機関窓口>

国立研究開発法人国立がん研究センター 企画戦略局 広報企画室

TEL: 03-3542-2511(代表) E-mail: ncc-admin@ncc.go.jp

愛知県がんセンター 運用部 経営戦略課 企画・経営グループ
TEL: 052-762-6111(内線 2521) E-mail: k.murakami@aichi-cc.jp

国立研究開発法人 理化学研究所 広報室 報道担当
TEL: 050-3495-0247 E-mail: ex-press@ml.riken.jp

国立大学法人 東京大学 医科学研究所 国際学術連携室(広報)
TEL: 090-9832-9760 E-mail: koho@ims.u-tokyo.ac.jp

国立大学法人 滋賀医科大学 総務企画課広報係
TEL: 077-548-2012 E-mail: hqkouhou@belle.shiga-med.ac.jp

国立大学法人 東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係
TEL: 03-5803-5833 E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp

日本赤十字社医療センター 総務部 総務課 広報係
TEL: 03-3400-1311 E-mail: koho@med.jrc.or.jp

神奈川県立病院機構 神奈川県立がんセンター 総務企画課
TEL: 045-520-2222(内線 2104) E-mail: ootsuka.20036@kanagawa-pho.jp

国立大学法人 秋田大学 広報課
TEL: 018-889-3018 E-mail: kouhou@jimu.akita-u.ac.jp

国立大学法人 佐賀大学 広報室
TEL: 0952-28-8153 E-mail: sagakoho@mail.admin.saga-u.ac.jp

名古屋大学医学部・医学系研究科総務課総務係
TEL: 052-744-2804 E-mail: iga-sous@t.mail.nagoya-u.ac.jp

国立大学法人 信州大学 総務部総務課広報室
TEL: 0263-37-3056 E-mail: shinhp@shinshu-u.ac.jp

公立大学法人 福島県立医科大学 広報コミュニケーション室
TEL: 024-547-1016 E-mail: pr-str@fmu.ac.jp

群馬大学昭和地区事務部総務課法規・広報係
TEL: 027-220-7895 E-mail: m-koho@jimu.gunma-u.ac.jp