



## 日本人に多い EGFR 変異を持つ肺腺がんの罹りやすさを決める遺伝子領域発見 免疫を司る HLA 遺伝子など 6 遺伝子領域が関与

国立研究開発法人 国立がん研究センター

国立研究開発法人 理化学研究所

愛知県がんセンター

国立大学法人 秋田大学

国立大学法人 大阪大学

国立大学法人 京都大学

国立大学法人 群馬大学

国立大学法人 滋賀医科大学

国立大学法人 東京大学

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

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

### 本研究成果のポイント

- 6 つの遺伝子領域の個人差が、EGFR 遺伝子変異<sup>\*1</sup> 陽性の肺腺がんの罹りやすさを決めていることを明らかにした。
- 6 つの遺伝子領域の中には、免疫反応の個人差の原因となる HLA クラス II 遺伝子領域<sup>\*2</sup> が含まれており、免疫反応の個人差が EGFR 変異陽性肺腺がんへの罹りやすさを決めている可能性が示唆された。
- 肺腺がんの罹りやすさに遺伝要因(遺伝子の個人差)が関係することが明らかになったことから、今後、EGFR 変異陽性肺腺がんに罹りやすい人を予測し、早期発見することができる可能性がある。

国立研究開発法人国立がん研究センター、国立研究開発法人理化学研究所、愛知県がんセンター、国立大学法人秋田大学、大阪大学、京都大学、群馬大学、滋賀医科大学、東京大学、神奈川県立がんセンターなどからなる共同研究グループは、日本人の肺腺がんの約半数を占め、非喫煙者や女性、若年者にも多い EGFR 遺伝子変異陽性肺腺がんについて、罹りやすさを決める遺伝子領域を発見しました。そのなかには、免疫を司る遺伝子領域が 2 つ含まれ、EGFR 遺伝子に変異を起こした細胞に対する免疫反応の個人差が罹りやすさを決めている可能性が示唆されました。

本研究は、EGFR 遺伝子変異陽性の肺腺がんの患者さん約 3 千人と、がんにかかっていない人約 1 万 5 千人について、ヒトゲノム全域にわたる約 70 万個の遺伝子多型<sup>\*3</sup>(遺伝子の個人差)を比較解析(GWAS: genome-wide association study/全ゲノム関連解析<sup>\*4</sup>)し検討を行いました。

研究成果は、国際学術誌「Nature Communications」に 8 月 9 日発表されました。

## 【研究背景】

肺がんはがん死因の一位であり、日本では年間に約 7 万人、全世界では約 135 万人の死をもたらす難治がんです。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。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おり、国立がん研究センターや理化学研究所、東京大学医科学研究所はこれまでに日本人の肺腺がんのリスク遺伝子を同定してきました(参考論文 1,2)。

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。また、生じた肺がんにおける EGFR(上皮増殖因子受容体)遺伝子変異の頻度が欧米人の約 10%に対し、日本人では約 50%(図 1)と非常に高いことから、アジア人に特有の危険要因が存在することが示唆されています。本研究では、肺腺がんのなかでも日本人に多い EGFR 変異陽性肺腺がんについて、罹りやすさを決める遺伝子領域を明らかにしました。

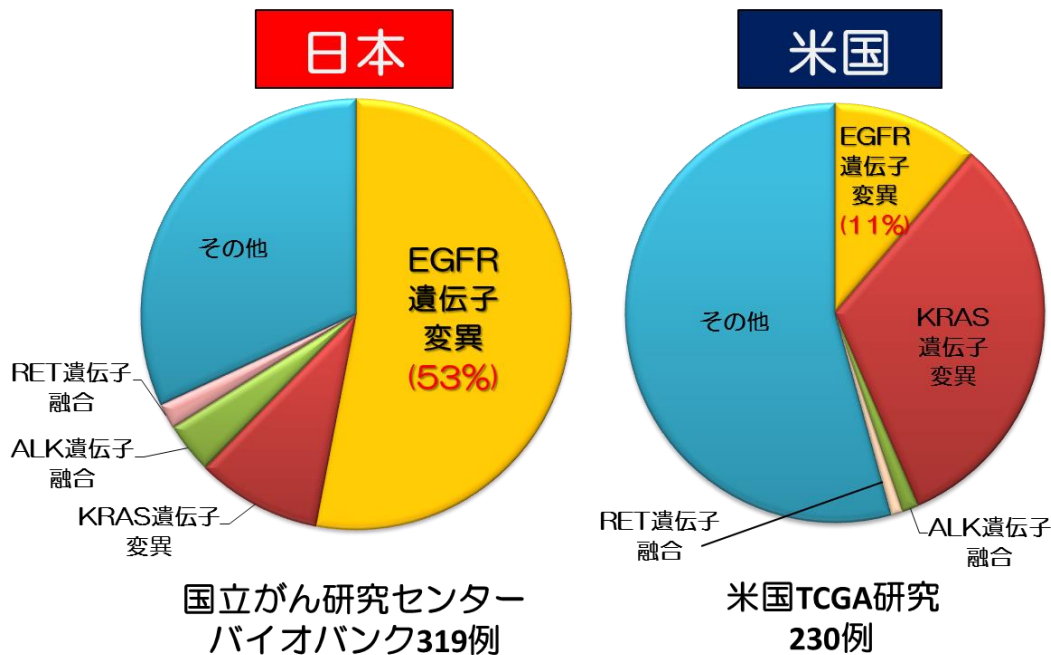


図 1 日本人と欧米人の肺腺がんに生じるがん遺伝子変異の違い

EGFR 遺伝子変異は日本人の肺腺がんの約 50%に生じ、欧米人よりもはるかに高頻度である。

## 【研究概要】

本研究では、国立がん研究センターバイオバンク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)、神奈川県立がんセンター、群馬大学、秋田大学などで収集された日本人の肺腺がんの患者 (EGFR 変異陽性がん 3,173 例、EGFR 変異陰性がん 3,694 例)と、がん罹患していない対照 15,158 例の血液・非がん組織 DNA について、全ゲノム領域にわたる 70 万個の遺伝子多型の比較解析を行いました。

その結果、6つの遺伝子領域の個人差がEGFR変異陽性の肺腺がんへの罹りやすさを決めていることを明らかにしました。その中には、免疫反応の個人差の原因となるHLAクラスII遺伝子領域が含まれていました(図2:赤字)。

特にHLAクラスII遺伝子産物のうちの一つであるHLA-DPB1タンパク質の57番目のアミノ酸の置換を起こす多型が、EGFR変異陽性の肺腺がんの罹りやすさを決める原因多型のひとつと考えられます。HLA遺伝子群の個人差は臓器移植における適合性など、免疫反応の個人差の原因となるものです。また、その個人差の分布は、人種によって大きく異なっています。よって、EGFR遺伝子に変異を起こした細胞に対する免疫反応の違いなど、いくつかの遺伝子の個人差による生体反応の個人差が、EGFR変異陽性肺腺がんへの罹りやすさを決めていると考えられます。

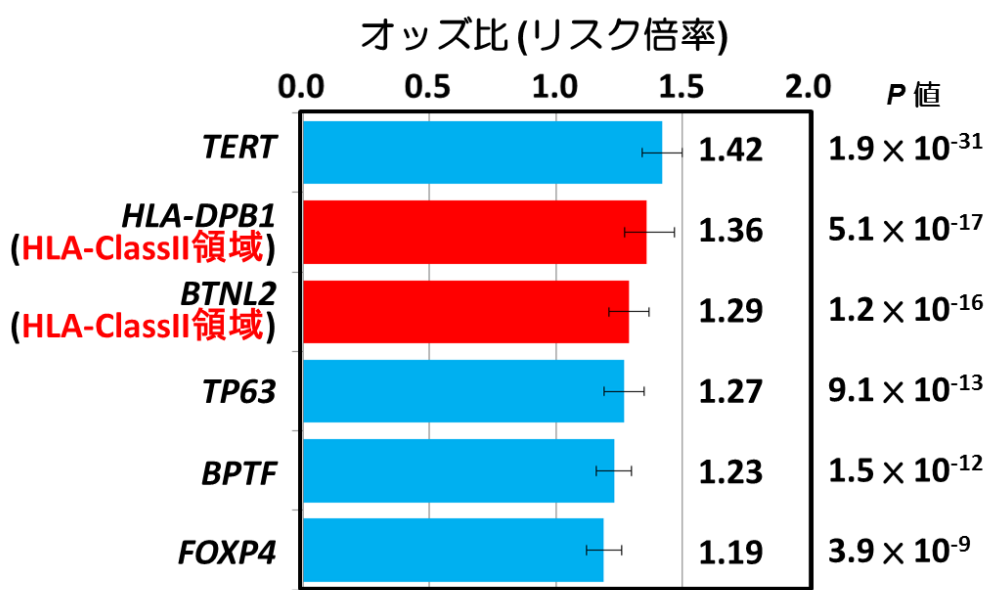


図2 遺伝子の個人差によるEGFR変異陽性肺腺がんへの危険度の違い

ある遺伝子の多型を持たない場合に対して、多型をひとつ持つ場合のリスクを倍率(オッズ比±95%信頼区間)で示す。人は父、母由来の二つの遺伝子を受け継ぐため、両方が危険型の人の場合、オッズ比の2乗の危険度となる。例えば、TERT遺伝子の多型の危険型をひとつ持つと1.4倍、ふたつ持つと2.0倍( $1.4^2=1.96$ )EGFR変異陽性肺腺がんへの罹りやすくなると推定される。

#### 【今後の展望～肺がん死の減少に向けて】

今回の発見により、日本人を含むアジア人に多いEGFR変異陽性肺腺がんの罹りやすさには、喫煙等の環境要因だけでなく、遺伝子の個人差が関係することが明らかになりました。これにより、環境要因と遺伝子の個人差を組み合わせることで、EGFR変異陽性肺腺がんへの罹りやすい人(高危険群)を予測し、検診による早期発見できる可能性があると考えます。さらに、肺腺がんの発がんメカニズムの解明にもつながると期待できます。

今後、今回の研究結果に基づき、効果的な肺腺がんの予防・早期発見の手法の開発を行うことで、日本やアジアでの肺がん死亡の減少をめざして参ります。

## 【共同研究者】

本研究は、以下の施設を含む、多くの研究グループの取り組みの成果です。

また、バイオバンク等への試料提供にご協力・ご賛同してくださった患者・家族の皆様へも深く御礼を申し上げます。引き続き、生体試料を用いた研究に対するご理解とご支援をお願いいたします。

1. 国立がん研究センター  
研究所ゲノム生物学研究分野 白石航也研究員、河野隆志分野長など
2. 理化学研究所  
統合生命医科学研究センター 久保充明副センター長など
3. 愛知県がんセンター  
研究所遺伝子医療研究部 松尾恵太郎部長など
4. 滋賀医科大学  
大学院医学系研究科 醍醐弥太郎教授など
5. 東京大学  
医科学研究所 醍醐弥太郎特任教授など
6. 京都大学  
大学院医学研究科 松田文彦教授など
7. 群馬大学  
大学院医学系研究科 清水公裕講師など
8. 秋田大学  
大学院医学系研究科 後藤明輝教授など
9. 大阪大学  
大学院医学系研究科 岡田随象教授など
10. 神奈川県立がんセンター  
臨床研究所 宮城洋平部長など
11. バイオバンクジャパン (BBJ)
12. ナショナルセンターバイオバンクネットワーク(NCBN)

## 【発表論文】

雑誌名: Nature Communications, 2016, on line publication.

タイトル: Association of variations in HLA-class II and other loci with susceptibility to EGFR-mutated lung adenocarcinoma.

著者: Shiraishi K, Okada Y, Takahashi A, Kamatani Y, Momozawa Y, Ashikawa K, Kunitoh H, Matsumoto S, Takano A, Shimizu K, Goto A, Tsuta K, Watanabe S, Ohe Y, Watanabe Y, Goto Y, Nokihara H, Furuta K, Yoshida A, Goto K, Hishida T, Tsuboi M, Tsuchihara K, Miyagi Y, Nakayama H, Yokose T, Tanaka K, Nagashima T, Ohtaki Y, Maeda D, Imai K, Minamiya Y, Sakamoto H, Saito A, Shimada Y, Sunami K, Saito M, Inazawa J, Nakamura Y, Yoshida T, Yokota J, Matsuda F, Matsuo K, Daigo Y, Kubo M, Kohno T\*. (\*責任著者)

DOI: 10.1038 / NCOMMS12451

URL: <http://www.nature.com/naturecommunications>

## 【研究費】

日本医療研究開発機構

革新的がん医療実用化研究事業

「肺腺がんの個別化・層別化・早期発見のための高危険度群捕捉手法の確立に関する研究」

オーダーメイド医療の実現プログラム

文部科学省

科学研究費新学術領域研究・コホート・生体試料支援プラットフォーム

科学研究費新学術領域研究・がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動

## 【参考論文】

論文 1

Miki D, Kubo M, Takahashi A, Yoon KA, Kim J, Lee GK, Zo JI, Lee JS, Hosono N, Morizono T, Tsunoda T, Kamatani N, Chayama K, Takahashi T, Inazawa J, Nakamura Y, Daigo Y.

Variation in TP63 is associated with lung adenocarcinoma susceptibility in Japanese and Korean populations. Nat Genet. 42(10):893-6, 2010.

論文 2

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. Nat Genet. 44(8):900-3, 2012.

## 【用語解説】

\*1 EGFR 遺伝子変異

EGFR 遺伝子は、必要に応じて上皮細胞の増殖を促す上皮成長因子受容体タンパク質をコードする遺伝子である。EGFR 遺伝子に変異が生じると、常に増殖を促すような異常な上皮成長因子受容体タンパク質が作られるようになる。その結果、肺の上皮細胞の増殖の制御が効かなくなり、細胞ががん化することが知られている。EGFR 変異が陽性の肺がんは、ゲフィチニブ、エルロチニブなど、上皮成長因子受容体タンパク質の機能を阻害する抗がん剤に弱いため、治療に用いられている。

\*2 HLA(human leukocyte antigen)遺伝子

免疫反応を司る遺伝子で、臓器移植における適合性など、免疫反応の個人差の原因となる。代表的な遺伝子は、クラス I 遺伝子である HLA-A, HLA-B, HLA-C、クラス II 遺伝子であるまた HLA-DRB1 である。その個人差の分布は、人種によって大きく異なる。

\*3 遺伝子多型

ヒトゲノムは約 30 億塩基対の DNA からなるが、血液型など個人間でその塩基配列には違いがある。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。

\*4 GWAS: genome-wide association study／全ゲノム関連解析

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。