

# 前立腺がんの若年発症を予測するゲノム診断手法を開発

## ー前立腺がんのゲノムワイド関連解析からゲノム医療へー

理化学研究所（理研）生命医科学研究センターがんゲノム研究チームの中川英刀チームリーダー、岩手医科大学の高田亮講師、京都大学の赤松秀助教、東京大学大学院新領域創成科学研究科の松田浩一教授らの共同研究グループ<sup>※</sup>は、オーダーメイド医療実現化プロジェクト<sup>[1]</sup>で実施した網羅的ゲノム解析により、日本人の前立腺がんに関連がある一塩基多型（SNP）<sup>[2]</sup>を新たに 12 個発見しました。さらに、これらを含むこれまで発見された 82 個の SNP を組み合わせ、日本人の前立腺がんの若年発症を予測するゲノム診断手法を開発しました。

本研究成果は、ゲノム情報による個人のがん発症のリスク診断とそれに関わるゲノム医療に貢献すると期待できます。

今回、合計で約 9,900 人の日本人前立腺がん罹患者と約 8 万 4,000 人の男性対照群のゲノムワイド SNP 関連解析<sup>[3]</sup>を行いました。その結果、新たに 12 個の SNP が日本人の前立腺がんとは強く関連することを発見し、これらの SNP があると発症リスクが SNP の数 1 個につき 1.12~1.31 倍高まることが分かりました。そして、この 12 個の SNP を含む日本人の前立腺がん発症と関連が証明された 82 個の SNP 情報を組み合わせて、前立腺がん発症リスクを予測するゲノムリスクスコア（多遺伝子リスクスコア：PRS）<sup>[4]</sup>を開発しました。その上位 5% の高リスク群では、若年発症（60 歳未満）および前立腺がんの家族歴のある症例が有意に多く含まれていました。これにより、特に早期治療介入が必要な若年発症の前立腺がんリスクの予測・診断ができるようになると考えられます。

本研究成果は、英国のオンライン科学雑誌『*Nature Communications*』（9 月 27 日付け：日本時間 9 月 27 日）に掲載されました。

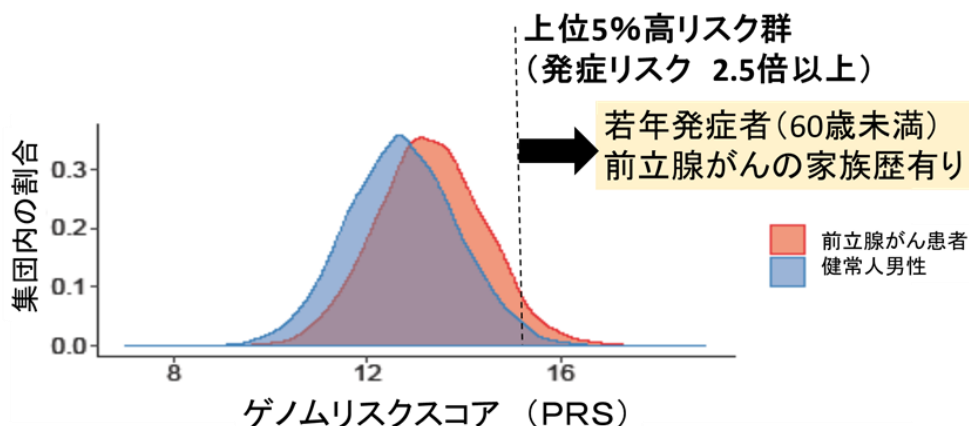


図 前立腺がん症例群（赤）と対照群（青）のゲノムリスクスコアの分布

## ※共同研究グループ

理化学研究所

生命医科学研究センター

がんゲノム研究チーム

チームリーダー

中川 英刀 (なかがわ ひでわき)

上級研究員

藤田 征志 (ふじた まさし)

生命医科学研究センター

ゲノム解析応用研究チーム

客員主管研究員

高橋 篤 (たかはし あつし)

(国立循環器病研究センター研究所 病態ゲノム医学部 部長)

客員主管研究員

鎌谷 洋一郎 (かまたに よういちろう)

(東京大学大学院新領域創成科学研究科 複雑形質ゲノム解析分野  
教授)

基盤技術開発研究チーム

チームリーダー

桃沢 幸秀 (ももざわ ゆきひで)

統合生命医科学研究センター

副センター長 (研究当時)

久保 充明 (くぼ みちあき)

岩手医科大学 泌尿器科学講座

講師

高田 亮 (たかた りょう)

教授

小原 航 (おばら わたる)

京都大学医学研究科 泌尿器科学教室

助教

赤松 秀輔 (あかまつ しゅうすけ)

教授

小川 修 (おがわ おさむ)

東京慈恵会医科大学 泌尿器科学教室

助教

山田 裕紀 (やまだ ひろき)

教授

潁川 晋 (えがわ しん)

東京大学大学院新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻

教授

松田 浩一 (まつだ こういち)

南カルフォルニア大学医学部 予防医学教室

教授

クリストファー・ハイマン (Christopher Haiman)

## ※研究支援

本研究は、文部科学省オーダーメイド医療実現化プログラム「ゲノム網羅的解析情報を基盤とするオーダーメイドがん医療実現のための開発研究(領域代表者:稲澤譲治)」による支援を受けて行われました。

### 1. 背景

前立腺がんは、世界的にみても発症頻度の高いがんの一つですが、これまで欧米人に多くアジア人には少ないと考えられてきました。しかし、日本でも、食生活などの生活習慣の欧米化や人口の超高齢化に伴い、その罹患者数は急激に増えてきており、2018年の罹患者は約7万8,000人以上に上っています<sup>注1)</sup>。

また、前立腺がんは典型的な高齢者のがんであり、罹患者の約43%は75歳以上の後期高齢者です<sup>注1)</sup>。前立腺がんは、他のがんに比べて治癒の可能性が高

いがんとして知られていますが、高齢者については、発症後の生存期間や治療の副作用を考慮して、積極的な治療をしない場合が増えてきています。

一方で、非高齢者の前立腺がん患者の治療については、ロボットを使った手術療法、男性ホルモンを抑制するホルモン療法、放射線療法などさまざまな治療法があります。また、若年者（60歳未満）では積極的に早期診断をして根治治療を行うことが重要で、早期発見のためのスクリーニングとして、PSA 検診<sup>[5]</sup>が多くの自治体や企業検診で導入されています。

前立腺がん発症の一般的な危険因子としては、人種（アフリカ人>欧米人>アジア人の順に多い）、欧米型の食生活、体内のホルモン環境、加齢などが挙げられますが、特定の危険因子は分かっていませんでした。しかし、遺伝性前立腺がんの存在や、日本や欧米での研究により、前立腺がんの発症に関連する多数の遺伝子や一塩基多型（SNP）が発見されたことから、発症には遺伝的要因が深く関わっていることが明らかになってきています。

注1) 国立がん研究センターがん情報サービス がん登録・統計  
[https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html)

## 2. 研究手法と成果

2010年と2012年に理研の研究チームは、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（BBJ）<sup>[1]</sup>で収集した約5,000人の日本人サンプルを対象にゲノムワイドSNP関連解析を実施し、9個のSNPが日本人における前立腺がん発症と強い関連があることを発見しました<sup>注2-3)</sup>。

今回、新たに約9,900人の日本人前立腺がん罹患者（BBJおよび慈恵医大）と約8万4,000人の男性対照群（東北大学東北メディカル・メガバンク機構、岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構などより検体の提供を受けました）に対して、ゲノム全体にある50万個以上のSNPの頻度情報をもとにゲノムワイド関連解析を行いました。その結果、新たに12個のSNPが日本人の前立腺がんと強く関連することを発見しました。これらのSNPがあると、発症リスクがSNPの数1個につき1.12~1.31倍高まることが分かりました。これまで、欧米人を中心とした研究で170個以上のSNPと前立腺がんの発症が証明されていますが、今回の日本人の解析では、その約半数は日本人の前立腺がんとの関連は証明されず、前立腺がん関連のゲノムは人種間の差が大きいと考えられます。

がんや生活習慣病では、発症と関連する複数のゲノム情報やSNPを組み合わせて、発症のリスク診断（ゲノムリスクスコア、多遺伝子リスクスコア：PRS）、が行われようとしており、研究チームはこれまでに、日本人の前立腺がんに関連する16個のSNPを組み合わせて、日本人の前立腺がんの発症リスク予測モデルを構築してきました<sup>注4)</sup>。

今回、これまでに日本人の前立腺がん発症と関連が証明された合計82個（本研究より新たに発見された12個を含む）のSNP情報を組み合わせて、前立腺がん発症リスクを予測するゲノムリスクスコア（PRS）を開発しました。その上位5%の高リスク群（発症リスクが2.5倍以上）の臨床情報を解析した結果、若年

発症（60歳未満）および前立腺がん家族歴のある症例が有意に多く含まれていました（図1）。さらに、発症年齢が若い群ほど、PRSでの高リスク群の割合が高くなることが分かりました（図2）。

このように、関連するSNPを組み合わせることによって、特に治療介入が必要な若年発症の前立腺がんリスクの予測および診断ができるようになり、高リスクの男性は、頻回の前立腺がん検診や予防プログラムの対象になると考えられます。

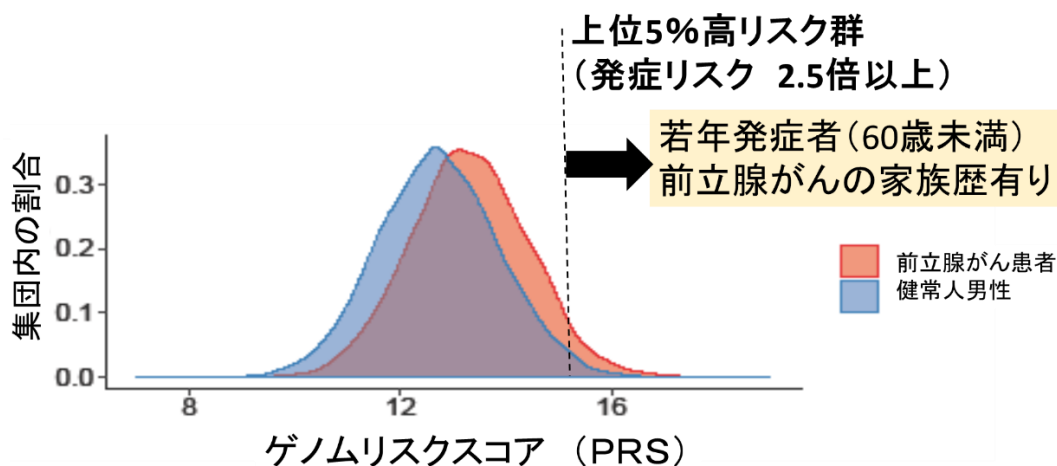


図1 前立腺がん症例群（赤）と対照群（青）のPRSの分布

前立腺がん症例群のPRS上位5%群（発症リスク2.5倍以上）を前立腺がんの発症高リスク群とすると、若年発症者や前立腺がんの家族歴のある症例が有意に多かった。

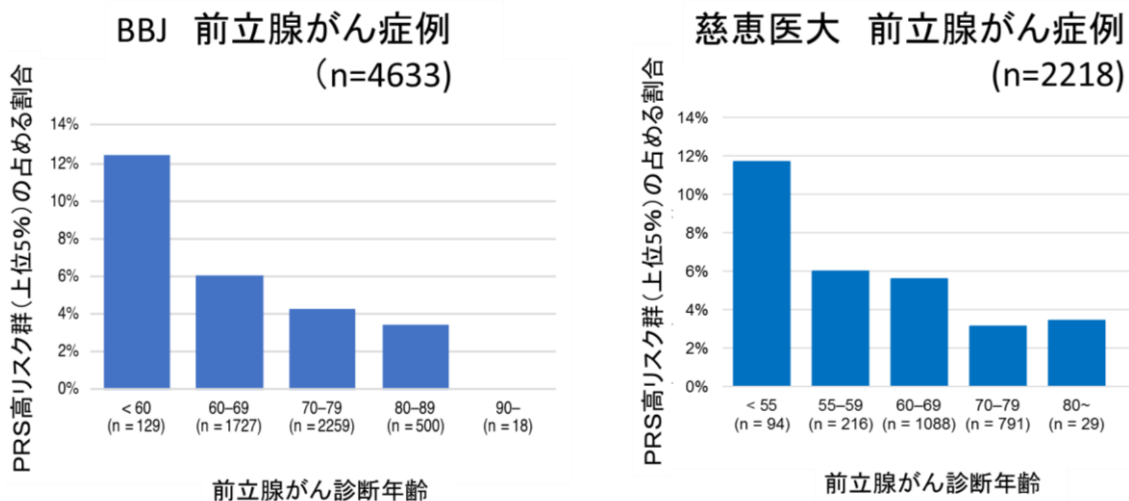


図2 ゲノムリスクスコア上位5%の年齢別割合

BBJの前立腺がん症例（左、n=4633）、慈恵医大の前立腺がん症例（右、n=2218）において、PRSの高リスク群（上位5%）に分類された割合は、60歳未満でそれぞれ12%、8%であった。発症年齢が若い群ほど、PRSでの高リスク群の割合が高くなった。

- 注 2) 2010 年 8 月 2 日プレスリリース「前立腺がんの発症に関連する新たな 5 つの遺伝子多型を発見」  
<http://www.riken.jp/pr/press/2010/20100802/>
- 注 3) 2012 年 2 月 27 日プレスリリース「前立腺がんの発症に関わる 4 つの遺伝子多型を新たに発見」  
<http://www.riken.jp/pr/press/2012/20120227/>
- 注 4) 2012 年 10 月 11 日プレスリリース「遺伝子多型を組み合わせ日本人のための前立腺がんリスク診断法を開発」  
<http://www.riken.jp/pr/press/2012/20121011/>

### 3. 今後の期待

前立腺がんに関連する SNP は、ゲノム全体で数百個以上存在すると推定されています。また、疾患に関連する SNP は人種によっても異なります。今後、日本人の前立腺がん SNP 関連解析をさらに進め、新たな SNP を発見できれば、PRS のような方法で SNP を多数組み合わせることが可能になり、より精度が高く、かつ日本人に合った前立腺がん、特に治療介入が必要な若年発症や悪性度の高い前立腺がんの発症リスク評価方法や診断方法の開発が進展すると期待できます。

### 4. 論文情報

<タイトル>

12 New Susceptibility Loci for Prostate Cancer Identified by Genome-wide Association Study in Japanese Population

<著者名>

Ryo Takata, Atsushi Takahashi, Masashi Fujita, Yukihide Momozawa, Ed Saunders, Hiroki Yamada, Kazuhiro Maejima, Kaoru Nakano, Yuichiro Nishida, Asahi Hishida, Keitaro Matsuo, Kenji Wakai, Taiki Yamaji, Norie Sawada, Motoki Iwasaki, Shoichiro Tsugane, Makoto Sasaki, Atsushi Shimizu, Kozo Tanno, Naoko Minegishi, Kichiya Suzuki, Koichi Matsuda, Michiaki Kubo, Johji Inazawa, Shin Egawa, Christopher Haiman, Osamu Ogawa, Wataru Obara, Yoichiro Kamatani, Shusuke Akamatsu, and Hidewaki Nakagawa

<雑誌>

*Nature Communications*

<DOI>

10.1038/s41467-019-12267-6

### 5. 補足説明

- [1] 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 (BBJ)  
文部科学省のリーディングプロジェクトとして 2003 年に開始。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約 27 万人分の DNA や血清試料、臨床情報を解析し、遺伝子の違いを基に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。<http://biobankjp.org/>

## [2] 一塩基多型 (SNP)

ヒトゲノムは約 30 億塩基対からなるが、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違いの 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。SNP は Single Nucleotide Polymorphism の略。

## [3] ゲノムワイド SNP 関連解析

一塩基多型を用いて疾患と関連する遺伝子を見つける方法の一つ。ある疾患の患者とその疾患にかかっていない被験者の間で、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 SNP 関連解析では、ヒトゲノム全体を網羅するような 50~100 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や遺伝子を同定する。

## [4] 多遺伝子リスクスコア：PRS

生活習慣病やがんといった多因子疾患においては、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) によって病気発症リスクと関連する多くの SNP が発見されている。しかし、これらの SNP の遺伝的効果は小さく (1.1~2 倍)、多因子疾患は、遺伝的効果の少ない多数の SNP が蓄積して疾患リスクを高めていると考えられている。ゲノムリスクスコアは GWAS によって発見された病気と関連する SNP を複数個、または測定した全ての SNP の情報をスコア化した指数のことで、個人の病気の発症リスクを推定する方法の一つである。PRS は Polygenic risk score の略。

## [5] PSA 検診

PSA は、前立腺組織で特異的に作られるタンパク質で、その数値が高い場合は前立腺の異常を示す。血清値が 4ng/ml 以上が異常値となり、前立腺がんの集団健診に有用であると考えられている。日本でも多くの市町村が PSA 検診を導入している。しかし、前立腺炎や前立腺肥大でも異常値を示し、数値が低くても多くの前立腺がんが見つかる場合がある。また、前立腺がんの死亡率減少への貢献度や医療経済的な面で、PSA 検診を住民検診として実施することへの問題点が指摘されている。PSA は prostate-specific antigen の略。