

201438093A

別紙1

厚生労働科学研究委託費

革新的がん医療実用化研究事業

(委託業務題目)

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

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 河野 隆志

平成27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の厚労科研研究委託事業による委託業務として、独立行政法人国立がん研究センターが実施した平成26年度「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（契約書第1条で定めた委託業務題目）」の成果を取りまとめたものです。

委託業務成果報告書
目次

I. 委託業務成果報告（総括）	
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	
1. ゲノム網羅的SNPデータ解析 a. プロジェクトの総合推進	4
河野 隆志	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. ゲノム網羅的SNPデータ解析	
b. ゲノム網羅的な関連解析	
久保充明、松田文彦、松尾恵太郎、醍醐弥太郎	5
（資料）資料名：多施設の既取得ゲノム情報を用いた全ゲノムimputation法の確立	
c. ゲノム解析試料の収集並びに検証研究の実施	
白石航也、伊藤秀美	9
（資料）資料名：ゲノム解析試料の収集並びに検証研究の実施	
d. 前がん病変たるGGO発生リスクを規定する遺伝素因・生活環境因子を同定	11
柿沼龍太郎、島津太一	
（資料）資料名：前がん病変たるGGO発生リスクを規定する遺伝素因・生活環境因子を同定	
2. 国際共同研究の推進	13
白石航也、松尾恵太郎、横田淳	
III. 学会等発表実績（様式19）	14
IV. 研究成果の刊行物・別刷	15

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（総括・業務項目）

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
ゲノム網羅的SNPデータ解析 | Ⅰ. プロジェクトの総合推進
業務主任者 河野隆志 国立がん研究センター

研究要旨:

肺がんを対象とした既取得のゲノム網羅的な解析が行われている施設による多施設共同研究体制を構築し、メタ解析を通して新規感受性遺伝子を同定するために必要な各施設のゲノム情報等に関する基盤情報を統合した。

1. ゲノム網羅的SNPデータ解析

a. プロジェクトの総合推進

国立がん研究センター 分野長 河野隆志

b. ゲノム網羅的な関連解析

理化学研究所 副センター長 久保充明

京都大学大学院 教授 松田文彦

九州大学大学院 教授 松尾恵太郎

東京大学 特任教授 醍醐弥太郎

c. ゲノム解析試料の収集並びに検証研究の実施

国立がん研究センター 研究員 白石航也

愛知県がんセンター 室長 伊藤秀美

d. 前がん病変たるGGO発症リスクを規定する遺伝素因・生活環境要因を同定

国立がん研究センター 医長 柿沼龍太郎

国立がん研究センター 室長 島津太一

2. 国際共同研究の推進

国立がん研究センター 客員研究員 横田淳

A. 研究目的

肺腺がんに対する高危険度群捕捉のため、喫煙以外のリスク因子の同定並びに肺腺がんリスクモデリング手法、高危険度群捕捉手法の確立を目指す。

B. 研究方法

各施設（理研/東大、国がんセ、京大/愛知県がんセ）で保有している既存のSNPデータを用いて、1000 Genomesをレファレンスとした全ゲノムimputationを行うための条件検討を行う。また候補感受性遺伝子座に対する検証研究用の試料の収集、前がん病変であるGGO発症リスに関わる因子の同定、国際共同研究の推進を行う。

(倫理面への配慮)

「ゲノム倫理指針」に従って、試料提供者のプライバシーを保護する。

C. 研究結果

各施設で全ゲノムimputationを行い、複数の解析結果を基にして、最終的に研究デザインを確定した。現在、肺腺がん並びにEGFR変異の有無別での関連解析を実施している。また検証研究に用いる症例は約6,000例となった。メタ解析結果ができ次第、検証研究を実施する。GGO発症リスクについては、既存感受性遺伝子座であるTERTとTP63遺伝子多型が発症リスクに関わることを示した。

D. 考察

研究計画は順調に推移している。計画通り、来年度に候補感受性遺伝子座に対する検証研究を行い、既存感受性遺伝子座の組合せによるリスクモデリングを次年度以降構築する。またGGO発症リスク因子の同定も進める。

E. 結論

今年度の解析目標である各施設における全ゲノムimputation解析が終了し、現在関連解析を開始している。来年度は新規感受性遺伝子座の同定の為の検証研究を実施する。TERTとTP63遺伝子の多型がGGO発症リスクにも関わることを見出した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・Machiela et al., Int J Cancer. in press.
・Wang et al., Hum Mol Genet. 2014; 23(24): p6616-33.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

ゲノム網羅的SNPデータ解析 b. ゲノム網羅的な関連解析

担当責任者 久保充明（理化学研究所）、松田文彦（京都大学）、
松尾恵太郎（九州大学）、醍醐弥太郎（東京大学）

研究要旨：

各施設で既に取得されているゲノム情報を用いて、全ゲノムimputationを行うための多施設共同研究体制を構築し、サブグループ解析やメタ解析を通してゲノム網羅的な関連解析を実施した。

A. 研究目的

早期診断・外科治療のための高危険度群の捕捉が、肺がん死減少のための最も有効な手段となる。しかしながら、肺がん発症リスクに関わる因子としては、喫煙以外はあまり分かっていない。そこで、本研究では、肺腺がん発症に関わる遺伝的要因を探索することを目的として、各施設（理研/東大、国がんセ、京大/愛知県がんセ）で保有している既存のSNPデータを用いてゲノム網羅的な関連解析を行い、新規感受性遺伝子座の同定を行う。その際に、全ゲノム情報によって作成されたハプロタイプ情報を基に全ゲノムimputation法を行うことで、数十万SNPデータから数百万SNPの遺伝子型情報を推定することが可能となる。しかし、1000 Genomesのレファレンスパネルにはアジア人のみや全人類などがあり、またいくつかのパラメーターの設定や調整が必要である。そこで、本研究では全ゲノムimputation法の最適化された条件を検討するとともに、統一された条件で全ゲノムimputation並びに全ゲノム関連解析を各施設で行う。

B. 研究方法

各施設で既に取得されたゲノム情報（BBJ・東大：Miki et al., Nat Genet 2010, BBJ・NCCH：Shiraishi et al., Nat Genet 2012, 愛知県がん・京大）を基にアジア人集団をレファレンスゲノムとして、全ゲノムimputationを実施し、三施設によるメタ解析を実施した。しかしながら、三施設によるメタ解析の結果では新規感受性遺伝子座が同定されなかったことから、研究デザインを変更した（肺腺がん症例は、BBJ・東大とNCCHの症例を統合し、対照は三つコホートサンプルを用いて検討した）。またレファレンスパネルを全人類に変更して、全ゲノムimputation法の条件検討を行った。

（倫理面への配慮）

「ゲノム倫理指針」に従って、試料提供者のプライバシーを保護する。

C. 研究結果

症例数を増やし、さらに全ゲノムimputation法の最適化条件を決定した。これらの条件に従って、全ゲノムimputationを行い、完了した。現在、個々の関連解析を実施している。

D. 考察

今回の解析結果は、アジア人集団においては過去最大の症例数を用いた関連解析となる。予備的検討ではあるが、現在までに複数の候補となる感受性遺伝子座を同定した。来年度以降は、候補感受性遺伝子座に対して、検証研究を用いて、新規感受性遺伝子座の同定を目指す。今後これらのデータは、リスクモデリングを構築するために必要なものであり、肺がんに対する高危険度群捕捉手法の確立が期待される。

E. 結論

施設間での既取得ゲノム情報を用いた全ゲノムimputationが完了し、QQ plotなどにより、構造化がない集団であることが確認できた。各施設のデータを用いて、メタ解析を行い、来年度以降の検証研究実施のための必要なデータの解析を行っている。

F. 研究発表

論文発表・学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

課題名：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

「多施設の既取得ゲノム情報を用いた全ゲノムimputation法の確立」

担当責任者：

理化学研究所統合生命医科学研究センター 副センター長 久保充明
京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター 教授 松田文彦
九州大学大学院医学研究院 教授 松尾恵太郎
東京大学医科学研究所 教授 醍醐 弥太郎

目的：

早期診断・外科治療のための高危険度群の捕捉が、肺がん死減少のための最も有効な手段となる。しかしながら、肺がん発症リスクに関わる因子としては、喫煙以外はあまり分かっていない。そこで、本研究では、肺腺がん発症にかかわる遺伝要因を探索することを目的として、各施設（理化学研究所/東京大学、国立がん研究センター/バイオバンクジャパン、京都大学/愛知県がんセンター）で保有している既存のSNPデータを用いてゲノム網羅的な関連解析を行い、新規感受性遺伝子座の同定を行う。その際に、全ゲノム情報によって作成されたハプロタイプ情報を基に全ゲノムimputation法を行うことで、数十万SNPデータから数百万SNPの遺伝子型情報を推定することが可能となる。しかし、1000 Genomesのレファレンスパネルにはアジア人のみや全人類などがあり、またいくつかのパラメーターの設定や調整が必要である。そこで、本研究では全ゲノムimputation法の最適化された条件を検討するとともに、統一された条件で全ゲノムimputation並びに全ゲノム関連解析を行う。

方法・結果：

本研究に供したサンプルは、理化学研究所/東京大学、国立がん研究センター/バイオバンクジャパン、京都大学/愛知県がんセンターにて肺腺がんと診断された症例群と非がんもしくは健常群を用いて検討を行った（図1）。施設毎でアジア人集団のレファレンス配列を基に全ゲノムimputationを実施し、得られた解析結果を基にメタ解析を実施した。まず、Q-Q plotによる集団における構造化がないかどうかを調べたところ、構造化は認められなかったため、そのまま解析を行った（図2）。解析の結果、残念ながらメタ解析の結果からは明らかな新規感受性遺伝子座が認められなかった（図3）。

今回候補となる新規感受性遺伝子座が認められなかった理由として、サンプルサイズが少なかった点が考えられた。そこで、Illumina Omni1-QuadとOmniExpressはほぼ同じSNPが搭載されていたことから、バイオバンクジャパン・東京大学と国立がん研究センターの症例を統合し約4,000例の肺腺がん症例、さらに対照群を3つのコホート検体約2万例を用いた症例対照研究を実施することで、検出力の高い研究デザインに変更し、再解析を行った。愛知県がんセンター・京都大学の症例・健常群についても同様にほぼ同じSNPが搭載されているIllumina 610Kもしくは660Wでタイピングされている症例や対照群に絞った（図4）。また全ゲノムimputationに関しては、全人類（1000例を超える全ゲノムシーケンスを基にしたレファレンス配列）を用いることがスタンダードとなっていることから、アジア人から全人類のレファレンス配列に変更して全ゲノムimputationを再度行った。

さらに層別化解析の一環として、EGFR変異陽性腺がんGWASを実施した。各施設において、EGFR変異陽性腺がん症例を収集し、候補となる感受性遺伝子座について検証研究を計画している。

考察：

再解析が終了し、複数個所で候補となる肺腺がん感受性遺伝子座が同定された。今後は検証研究を実施し、真の肺腺がん感受性遺伝子座であるかを検証する。さらにEGFR変異陽性腺がんGWASについても同様に、解析に必要な検証サンプルが収集し、来年度以降に検証研究を実施する予定である。

以上

検出関連研究1
 症例: NCCH* 肺腺がん 1,669例
 対照: BBJ** 非がん 4,300例

*NCCH: 国立がん研究センター, **BBJ: バイオバンクジャパン
 症例: Illumina Omni1-Quad
 対照: Illumina OmniExpress

検出関連研究3
 症例: 肺腺がん*** 1,579例
 対照: 非がん*** 4,916例

***京都大学+愛知がんセンター
 症例: Illumina 610K & 660K
 対照: Illumina 610K, 660K, Omni2.5

検出関連研究2 (Dr. Daigo study)
 症例: BBJ** 肺腺がん 1,026例
 対照: BBJ** 非がん 1,900例

症例: Illumina 610
 対照: Illumina 550

**Meta-GWAS with WGI
 (Case: 4,274 & Control: 11,116)**

図1. 肺腺がんGWASに用いた検体数の内訳

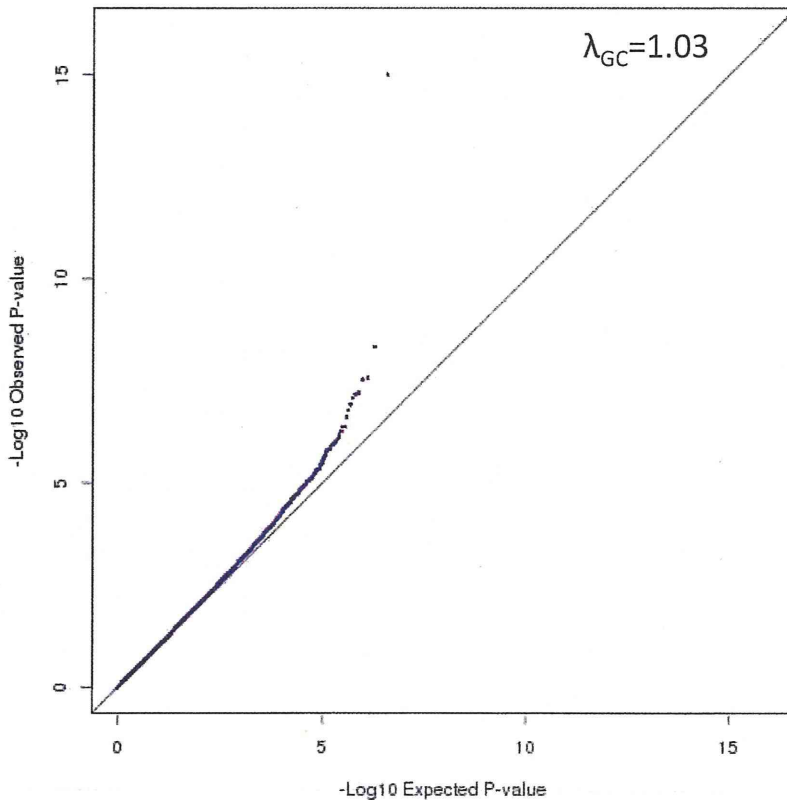


図2. QQ plotによる構造化の有無を検討したところ、 $\lambda_{GC}=1.10$ 以下のため構造化は認められなかった。縦軸は実測値を横軸は予測値をプロットしてある。

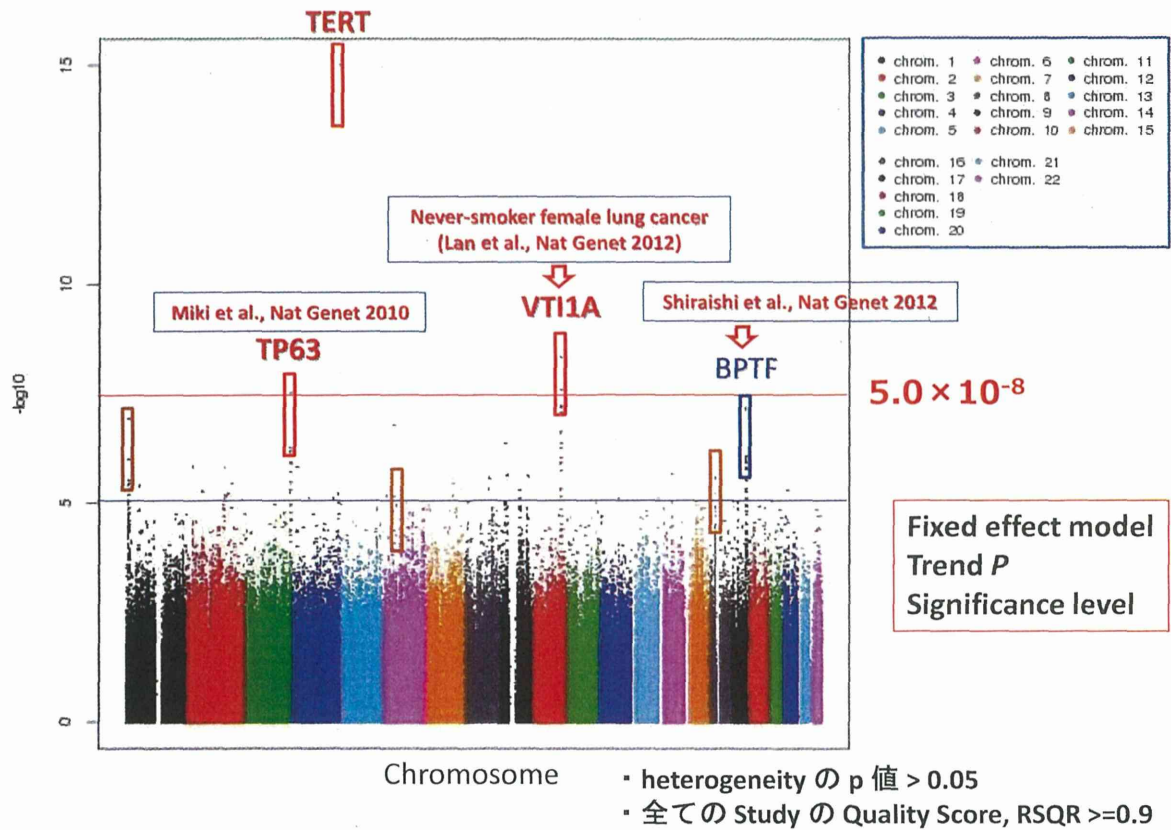


図3. メタ解析を行った結果をマンハッタンプロットで示した。少なくともGWASレベルに到達している感受性遺伝子座は既知のものだけであった。候補となる感受性遺伝子座も少ない。

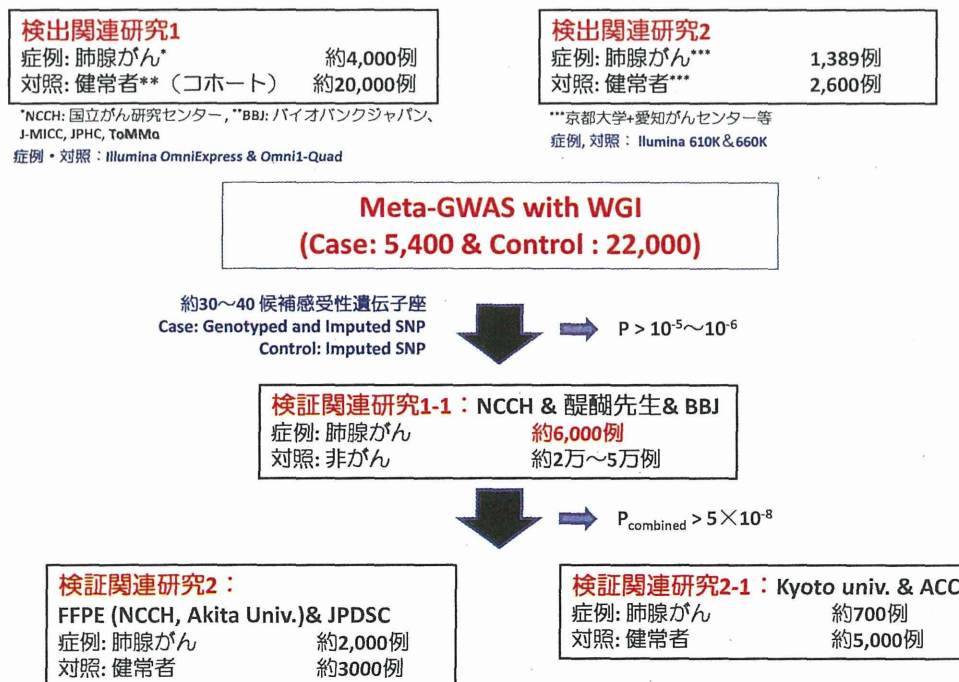


図4. 新たに立案した肺腺がんGWASに対する研究デザイン

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

ゲノム網羅的SNPデータ解析 c. ゲノム解析試料の収集並びに検証研究の実施

担当責任者 白石航也（国立がん研究センター）、伊藤秀美（愛知県がんセンター）

研究要旨：

検出研究を基に候補となる感受性遺伝子を絞り込んだ後に、更なる異なる症例を用いて検証する必要がある。そこで、統計学的な検出力を計算し、本研究に必要な症例数を収集・確保した。

A. 研究目的

早期診断・外科治療のための高危険度群の捕捉が、肺がん死減少のための最も有効な手段である。しかし、喫煙以外の肺がん発症リスクに関わる因子は、分かっていない。そこで、本研究では、肺がん発症にかかわる遺伝要因を探索することを目的として、各施設（理研/東大、国がんセ/BBJ、京大/愛知県がんセ）で保有している既存のSNPデータを用いてゲノム網羅的な関連解析を行い、新規感受性遺伝子座の同定を行う。しかしながら、候補として同定された感受性遺伝子座は、複数の施設で検証されて初めて真の感受性遺伝子座となる。本研究では、多施設で収集された症例を用いて検証研究を実施するため、国立がん研究センターと京大と愛知県がんセンターが中心となり、症例を収集し、来年度以降実施予定の検証研究を実施するために必要な症例数の確保を行う。またアジア人で頻発するEGFR変異陽性肺がん症例の収集も合わせて行う。

B. 研究方法

検証研究に用いる症例数を確保するため、肺がん症例の収集・調査を行った。またEGFR変異陽性肺がんGWASの検証研究を実施するため、体細胞変異情報の収集も合わせて行った。まず、2000年から2008年まで本研究に対して個別に同意を頂いた症例もしくは包括同意書に同意を頂いた症例約3,000例、2011年以前の研究開始前症例並びに国立がん研究センターで新包括同意書に同意していただいた症例約3,000例を本研究に供した。他施設として、愛知県がんセンター並びに京都大学で同様に同意を頂いた肺がん症例約800例、秋田大学で同様に同意を頂いた肺がん症例約300例を本研究に供することとなった。

EGFR変異陽性肺がんについては、検査時の余剰検体を用いてがん部よりDNAを抽出し、HRM法などを用いてEGFR変異検索を数千例行った。

（倫理面への配慮）

「ゲノム倫理指針」に従って、試料提供者のプライバシーを保護する。

C. 研究結果

今回の肺がん症例6,000例以上の検体を収集した。これらの症例を用いることで、オッズ比1.10程度のSNPを同定できる検出力を確保した。これにより、現在進めているGWAS解析が終了し、候補となる肺がん感受性遺伝子座が絞りこまれた場合、すぐに検証研究を進めることができる状態を構築した。

一方で、EGFR変異陽性肺がんに対する検証研究に必要な症例を確保した。これらの症例を用いることで、オッズ比1.20程度のSNPを同定できる検出力を確保した。

D. 考察 & 結論

本研究により、来年度以降に必要な検証サンプルの確保がなされた。来年度以降は、検証サンプルを用いたタイピングやサブグループ解析、また既知もしくは新規感受性遺伝子座を用いてリスクモデリングの構築を目指す。

E. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

課題名：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

「ゲノム解析試料の収集並びに検証研究の実施」

担当責任者：

国立がん研究センター研究所 研究員 白石航也

愛知県がんセンター研究所 室長 伊藤秀美

目的：本研究においては、多施設からなる検証研究を構築するため、国立がん研究センターと京大と愛知県がんセンターを中心に症例数を収集し、来年度以降実施予定の検証研究を実施するために必要な症例数の確保を行う。特にアジア人で頻発するEGFR変異陽性肺腺がん症例の収集も合わせて行う。

結論・考察：本研究のために収集した肺腺がん症例は総数約13,000～14,000例であり、対照群は50,000～80,000例となった。この症例数は、アジア人を対象とした肺腺がんGWASでは過去最大である。これらの症例を用いることで、ORが1.1程度の感受性遺伝子を同定できる可能性がある（図1）。これらの成果が発表されれば、欧米を中心とした国際コンソーシアムと連携し、人種差による感受性遺伝子座の違いや発症機序の違いを検討することができると思われる。

	ケース	コントロール
サンプル数	13000	50000
オッズ比	1.1	～ 1.14
全体の有意水準	0.05	
対象SNP数 (多重検定)	5,000,000	

(多重検定の補正にボンフェローニ法使用)

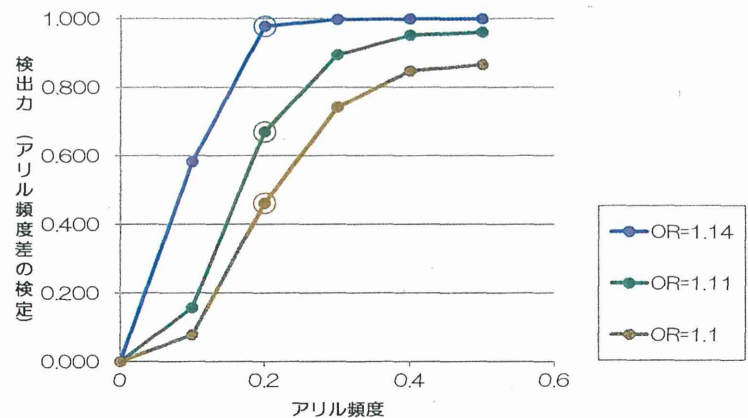


図1. 本研究によって収集された症例で検出できるオッズ比の推定

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

ゲノム網羅的SNPデータ解析

d. 前がん病変たるGGO発症リスクを規定する遺伝素因・生活環境因子を同定

担当責任者 柿沼龍太郎（国立がん研究センター）、島津太一（国立がん研究センター）

研究要旨：

前がん病変たるGGO発症リスクを規定する遺伝要因を明らかにするために、既知の肺腺がん感受性遺伝子多型を用いて、これらがGGO発症リスクに寄与するかどうかを検討し、TERTとTP63遺伝子多型がGGO発症リスクに寄与することを明らかにした。

A. 研究目的

わが国では男女とも肺がんの発生率が増加しています。肺がんの最大の危険要因が「喫煙」であることはよく知られています。しかし、喫煙していない人にも肺がんは発生することから、喫煙以外に肺がんの危険要因が存在すると考えられている。また異型腺腫様過形成(atypical adenomatous hyperplasia: AAH)は肺腺がんの前がん病変として捉えられていることから、AAHの発症リスクが肺腺がん発症リスクに関わる可能性がある。そこで、CT画像で確認されるすりガラス様陰影 (Ground Glass Opacity; GGO) がAAHの本態と考え、以下の研究を行った。

本研究では、がん予防・検診研究センターにおいて、肺がんCT検診を行った検診者を対象にGGOが検出された検診群と認められなかった検診群に対して症例対照研究を行った。既知の肺腺がん感受性遺伝子座5p15.33 (TERT)、3q28 (TP63)、17q24.3 (BPTF)、6p21.3 (BTNL2)の多型を用いて、肺腺がんと同様にGGO発症リスクにも関与するかどうか検討した。

B. 研究方法

2005～2011年に国立がん研究センターがん予防・検診研究センターにおいて肺がんCT検診を受けた6,809名のうち、GGO(すりガラス状陰影: AAHがその主体となる)が検出された症例群318名と検出されなかった対照群714名を対象とした症例対照研究を行った。TERT遺伝子内に存在するrs2736100多型 (オッズ比=1.33、P=0.0028) とTP63遺伝子内に存在するrs10937405多型 (オッズ比=0.81、P=0.043) がGGOリスクと統計学上有意な関連を示した。一方で、BPTF遺伝子内に存在するrs7216064多型とBTNL2遺伝子内に存在するrs3817963多型は、GGOリスクとの関連は認められなかった。

(倫理面への配慮)

「ゲノム倫理指針」に従って、試料提供者のプライバシーを保護する。

C. 研究結果

TERT遺伝子内に存在するrs2736100多型 (オッズ比=1.33、P=0.0028) とTP63遺伝子内に存在するrs10937405多型 (オッズ比=0.81、P=0.043) がGGOリスクと統計学上有意な関連を示した。オッズ比の向きは、肺がんリスクと同じ方向を向いており、同程度の関連を示した。一方で、BPTF遺伝子内に存在するrs7216064多型とBTNL2遺伝子内に存在するrs3817963多型は、GGOリスクとの関連は認められなかった。

D. 結論・考察

日本人において、TERT遺伝子とTP63遺伝子の多型は、肺内のAAHのできやすさに影響することと考えられた。一方で、BPTFやBTNL2は恐らくGGOから肺腺がんの形成過程に関わると考えられた。今後は、さらに症例を追加して再解析する予定である。一方で、検診者の生活習慣情報をもとに、GGO発症リスクとの関連も今後検討する予定である。

E. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

課題名：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

「前がん病変たるGGO発生リスクを規定する遺伝素因・生活環境因子を同定」

担当責任者：

国立がん研究センター中央病院 医長 柿沼龍太郎

国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 疫学研究部 室長 島津太一

異型腺腫様過形成(atypical adenomatous hyperplasia: AAH)は、肺腺がんの前がん病変として捉えられている。2005～2011年に国立がん研究センターがん予防・検診研究センターにおいて肺がんCT検診を受けた6,809名のうち、GGO(すりガラス状陰影：AAHがその主体となる)が検出された症例群318名と検出されなかった対照群714名を対象とした症例対照研究を行った(図1)。その際、肺腺がんに対する感受性遺伝子の多型とGGO(すりガラス状陰影：AAHがその主体となる)発症リスクとの関連を検討し、TERTとTP63遺伝子の多型がGGOリスクと統計学上有意な関連を示した。

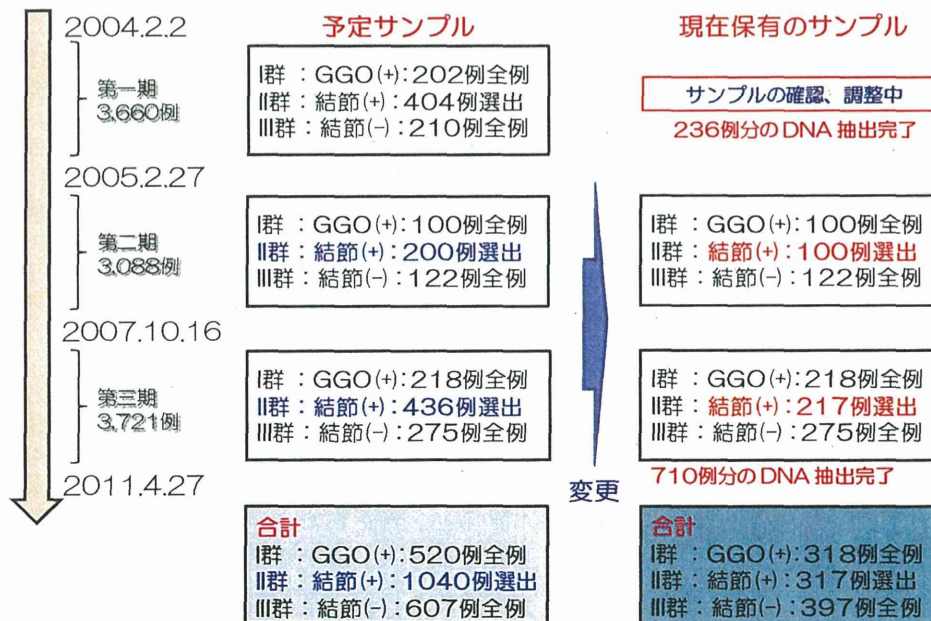


図1 本研究に用いるサンプルの解析予定数

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

国際共同研究の推進

担当責任者 白石航也（国立がん研究センター）、横田淳（国立がん研究センター）、
松尾恵太郎（九州大学）

研究要旨：

日本人集団は他の人種とは異なり、大陸からの交流が少なく、遺伝学的にも均一であることから、これらの集団から得られたゲノム情報は貴重である。これらのゲノム情報を基に人種差に関わる遺伝要因の解明を目的に国際共同研究に積極的に参画する。

A. 研究目的

早期診断・外科治療のための高危険度群の捕捉が、肺がん死減少のための最も有効な手段である。しかしながら、人種差による肺がん発症リスクについてはあまり検討されていない。欧米人ではKRAS変異を伴う肺腺がんをアジア人ではEGFR変異を伴う肺腺がんの発症頻度が高いことから、がんの発生要因が大きく異なると考えられる。従って、人種差を明らかにすることは極めて重要である。そこで、国際コンソーシアムなどで提案されているプロジェクトに積極的に参画し、今までに参画したプロジェクトの内、成果として報告した事項について報告する。

B. 研究方法・結果・成果

我々のグループでは、肺がんの国際コンソーシアムにILCCO(The International Lung Cancer Consortium)とFLCCA (Female Lung Cancer Consortium in Asia) に参画している。ILCCOに関しては複数のプロジェクトへの参画を行っており、来年度以降成果が期待される。一方で、FLCCAについては、下記のプロジェクトに参画し、成果を報告している。（倫理面への配慮）「ゲノム倫理指針」に従って、試料提供者のプライバシーを保護する。

以前より、家庭内での燃料燃焼時に発生する化学物質が肺がん発症に関係することが指摘されてきた。我々は、アジア人の非喫煙女性肺がんの国際コンソーシアムによるGWASにおいて、VTI1A, GOPC, HLA-Class II, TP63, TERTの遺伝子座を同定したが、これらの遺伝子座が、固形燃料、石炭の使用との間で遺伝子環境要因相互作用を持つかどうかは不明であった。そこで、同コンソーシアムGWASの中で、燃料使用に関する情報が伴う1731名を対象に検討したところ、GOPCが固形燃料、HLA class IIとTP63が石炭使用

との間で有意な交互作用を認めた。他集団での検証が必要ではあるが、非喫煙者集団における環境曝露の肺がんリスクへの影響を修飾する遺伝子座を見つけた意義は大きい。

今まで、テロメア長と肺がんリスクとの関連は報告されてきたが、解析対象の症例数が少なく、結論には至っていなかった。そこで、白血球由来のDNAを用いてテロメア長が肺腺がんリスクと関連するかどうかを検討した。対照は女性非喫煙者の健常群4,493名と症例は女性非喫煙者肺がん5,457名を用いて検討した。その結果、テロメア長が長いと肺がんリスクと関連することが示された。

今までのGWASにより、複数のがん種でTERT-CLPT1L領域に位置する遺伝子多型ががんリスクに関与することが報告されている。そこで、この領域にある遺伝子多型が独立してがんリスクに関わるかどうか、Conditional解析を用いて検討した。その結果、複数の箇所でも独立してがんリスクにかかわることが示され、一部の領域についてはメチル化によって制御される可能性が示された。

C. 研究発表

1. 論文発表

- ・Hosgood HD 3rd et al., Hum Genet. 2015 Mar;134(3):333-41.
- ・Machiela et al., Int J Cancer. in press.
- ・Wang et al., Hum Mol Genet. 2014; 23

2. 学会発表

なし

D. 知的財産権の出願・登録状況

なし

作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について
 - ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
 - (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。
 - (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)、遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第2号)、臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成18年厚生労働省告示第425号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
3. 「C. 研究結果」について
 - ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. 「F. 健康危険情報」について
 - ・業務項目の担当責任者や研究協力者の把握した情報・意見等についても業務主任者がとりまとめて委託業務成果報告(総括)に記入すること。
5. その他
 - (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
 - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「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
 機関名：国立がん研究センター、九州大学、理化学研究所、愛知県がんセンター、京都大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Interactions between household air pollution and GWAS-identified lung cancer susceptibility markers in the Female Lung Cancer Consortium in Asia (FLCCA).	Hosgood HD 3rd, Song M, Hsiung CA, Yin Z, Shu XO, Wang Z, Chatterjee N, Zheng W, Caporaso N, Burdette L, Yeager M, Berndt SI, Landi MT, Chen CJ, Chang GC, Hsiao CF, Tsai YH, Chien LH, Chen KY, Huang MS, Su WC, Chen YM, Chen CH, Yang TY, Wang CL, Hung JY, Lin CC, Peng RP, Chen CY, Chen KC, Li YJ, Yu CJ, Chen YS, Chen YH, Tsai FY, Kim C, Seow WJ, Bassig BA, Wu W, Guan P, He Q, Gao YT, Cai Q, Chow WH, Xiang YB, Lin D, Wu C, Wu YL, Shin MH, Hong YC, <u>Matsuo K</u> , Chen K, Wong MP, Lu D, Jin L, Wang JC, Seow A, Wu T, Shen H, Fraumeni JF Jr, Yang PC, Chang IS, Zhou B, Chanock SJ, Rothman N, Lan Q.	Hum Genet.	2015	国外
Genetic variants associated with longer telomere length are associated with increased lung cancer risk among never-smoking women in Asia: a report from the female lung cancer consortium in Asia.	Machiela MJ, Hsiung CA, Shu X, Seow WJ, Wang Z, <u>Matsuo K</u> , Hong Y, Seow A, Wu C, Hosgood HD 3rd, Chen K, Wang J, Wen W, Cawthon R, Chatterjee N, Hu W, Caporaso NE, Park JY, Chen C, Kim YH, Kim YT, Landi MT, Shen H, Lawrence C, Burdett L, Yeager M, Chang I, Mitsudomi T, Kim HN, Chang G, Bassig BA, Tucker M, Wei F, Yin Z, An S, Qian B, Lee VH, Liu D, Liu J, Jeon H, Hsiao C, Sung JS, Kim JH, Gao Y, Tsai Y, Jung YJ, Guo H, Hu Z, Hutchinson A, Wang W, Klein RJ, Chung CC, Oh I, Chen K, Berndt SI, Wu W, Chang J, Zhang X, Huang M, Zheng H, Wang J, Zhao X, Li Y, Choi JE, Su W, Park KH, Sung SW, Chen Y, Liu L, Kang CH, Hu L, Chen C, Pao W, Kim Y, Yang T, Xu J, Guan P, Tan W, Su J, Wang C, Li H, Sihoe AD, Zhao Z, Chen Y, Choi YY, Hung J, Kim JS, Yoon H, Cai Q, Lin C, Park IK, Xu P, Dong J, Kim C, He Q, Peng R, <u>Kohno I</u> , Kweon S, Chen C, Vermeulen RC, Wu J, Lim W, Chen K, Chow W, Ji B, Chan JK, Chu M, Li Y, <u>Yokota J</u> , Li J, Chen H, Xiang Y, Yu C, Kunitoh H, Wu G, Jin L, Lo Y, <u>Shiraishi K</u> , Chen Y, Lin H, Wu T, Wong MP, Wu Y, Yang P, Zhou B, Shin M, Fraumeni JF Jr, Zheng W, Lin D, Chanock SJ, Rothman N, Lan Q.	Int J Cancer.	2015	国外
Imputation and subset-based association analysis across different cancer types identifies multiple independent risk loci in the TERT-CLPTM1L region on chromosome 5p15.33.	Wang Z, Zhu B, Zhang M, Parikh H, Jia J, ..., Kim C, Kim IS, Kim JH, Kim YH, Kim YC, Kim YT, Kang CH, Jung YJ, Kilahara CM, Klein AP, Klein R, Kogevinas M, Koh WP, <u>Kohno I</u> , Kolonel LN, Kooperberg C, Kratz CP, Krogh V, Kunitoh H, Kurtz RC, Kurucu N, Lan Q, Lathrop M, Lau CC, Lecanda F, Lee KM, Lee MP, Le Marchand L, Lerner SP, Li D, Liao LM, Lim WY, Lin D, Lin J, Lindstrom S, Linet MS, Lissowska J, Liu J, Ljungberg B, Lloreta J, Lu D, Ma J, Mafats N, Mannisto S, Marina N, Mastrangelo G, <u>Matsuo K</u> , McGlynn KA, McKean-Cowdin R, McNeill LH, McWilliams RR, Melin BS, Meltzer PS, ..., Schumacher FR, Schwartz AG, Schwartz KL, Schwenn M, Scottlandi K, Seow A, Serra C, Serra M, Sesso HD, Severi G, Shen H, Shen M, Shete S, <u>Shiraishi K</u> , Shu XO, Siddiq A, Sierrasesumaga L, Sierrri S, Loon Sihoe AD, Silverman DT, Simon M, Southey MC, Spector L, Spitz M, Stampfer M, Stattin P, Stern MC, Stevens VL, ..., Ying C, Yu CJ, Yu K, Yuan JM, Zanetti KA, Zeleniuch-Jacquotte A, Zheng W, Zhou B, Mirabello L, Savage SA, Kraft P, Chanock SJ, Yeager M, Landi MT, Shi J, Chatterjee N, Amundadottir LT.	Hum Mol Genet.	2014	国外

(注 1) 発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。
 (注 2) 本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。

Imputation and subset-based association analysis across different cancer types identifies multiple independent risk loci in the *TERT-CLPTM1L* region on chromosome 5p15.33

Zhaoming Wang^{1,5}, Bin Zhu¹, Mingfeng Zhang¹, Hemang Parikh¹, Jinping Jia¹, Charles C. Chung^{1,5}, Joshua N. Sampson¹, Jason W. Hoskins¹, Amy Hutchinson^{1,5}, Laurie Burdette^{1,5}, Abdisamad Ibrahim¹, Christopher Hautman^{1,5}, Preethi S. Raj¹, Christian C. Abnet¹, Andrew A. Adjei^{6,7}, Anders Ahlbom⁸, Demetrius Albanes¹, Naomi E. Allen¹¹, Christine B. Ambrosone¹², Melinda Aldrich^{13,14}, Pilar Amiano^{15,16}, Christopher Amos¹⁷, Ulrika Andersson¹⁸, Gerald Andriole Jr²³, Irene L. Andrulis²⁴, Cecilia Arici²⁵, Alan A. Arslan^{26,27,28}, Melissa A. Austin²⁹, Dalsu Baris¹, Donald A. Barkauskas³⁰, Bryan A. Bassig^{1,32}, Laura E. Beane Freeman¹, Christine D. Berg², Sonja I. Berndt¹, Pier Alberto Bertazzi^{33,34}, Richard B. Biritwum^{6,7}, Amanda Black¹, William Blot^{13,14,35}, Heiner Boeing³⁶, Paolo Boffetta³⁷, Kelly Bolton^{1,38}, Marie-Christine Boutron-Ruault³⁹, Paige M. Bracci⁴⁰, Paul Brennan⁴¹, Louise A. Brinton¹, Michelle Brotzman⁴², H. Bas Bueno-de-Mesquita^{43,44}, Julie E. Buring⁴⁵, Mary Ann Butler⁴⁶, Qiuyin Cai^{13,14}, Geraldine Cancel-Tassin^{47,49}, Federico Canzian⁵⁰, Guangwen Cao⁵¹, Neil E. Caporaso¹, Alfredo Carrato⁵², Tania Carreon⁴⁶, Angela Carta²⁴, Gee-Chen Chang^{53,54}, I-Shou Chang⁵⁵, Jenny Chang-Claude⁵⁰, Xu Che⁵⁸, Chien-Jen Chen^{60,61}, Chih-Yi Chen⁶², Chung-Hsing Chen⁵⁵, Constance Chen⁶³, Kuan-Yu Chen⁶⁶, Yuh-Min Chen^{67,69,70}, Anand P. Chokkalingam⁷¹, Lisa W. Chu⁷², Francoise Clavel-Chapelon⁷³, Graham A. Colditz⁷⁴, Joanne S. Colt¹, David Conti³⁰, Michael B. Cook¹, Victoria K. Cortessis³⁰, E. David Crawford⁷⁵, Olivier Cussenot^{47,48,49}, Faith G. Davis⁷⁶, Immaculata De Vivo^{63,77,78}, Xiang Deng^{1,5}, Ti Ding⁷⁹, Colin P. Dinney⁸⁰, Anna Luisa Di Stefano⁸⁵, W. Ryan Diver⁸⁶, Eric J. Duell⁸⁷, Joanne W. Elena⁸⁸, Jin-Hu Fan⁸⁹, Heather Spencer Feigelson⁹⁰, Maria Feychting⁸, Jonine D. Figueroa¹, Adrienne M. Flanagan^{91,92}, Joseph F. Fraumeni Jr¹, Neal D. Freedman¹, Brooke L. Fridley⁹³, Charles S. Fuchs^{94,95}, Manuela Gago-Dominguez⁹⁸, Steven Gallinger⁹⁹, Yu-Tang Gao¹⁰¹, Susan M. Gapstur⁸⁶, Montserrat Garcia-Closas^{1,102}, Reina Garcia-Closas¹⁰³, Julie M. Gastier-Foster¹⁰⁴, J. Michael Gaziano^{96,97,105}, Daniela S. Gerhard⁴, Carol A. Giffen¹⁰⁶, Graham G. Giles¹⁰⁷, Elizabeth M. Gillanders¹⁰⁸, Edward L. Giovannucci^{63,64}, Michael Goggins^{110,111,112}, Nalan Gokgoz¹⁰⁰, Alisa M. Goldstein¹, Carlos Gonzalez¹¹³, Richard Gorlick¹¹⁴, Mark H. Greene¹, Myron Gross¹¹⁵, H. Barton Grossman⁸⁰, Robert Grubb III¹¹⁶, Jian Gu⁸¹, Peng Guan¹¹⁷, Christopher A. Haiman³¹, Goran Hallmans¹⁹, Susan E. Hankinson⁹⁵, Curtis C. Harris¹⁰⁹, Patricia Hartge¹, Claudia Hattinger¹¹⁸, Richard B. Hayes^{1,119,120}, Qincheng He¹¹⁷, Lee Helman³, Brian E. Henderson³¹,

*To whom correspondence should be addressed at: Laboratory of Translational Genomics, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Advanced Technology Center, 8717 Grovemont Circle, Bethesda, MD 20892-4605, USA. Email: amundadottir@mail.nih.gov

[†]Present address: Center for Pediatrics and Adolescent Medicine, Department of Pediatric Hematology and Oncology, Hannover Medical School, Hannover, Germany

Roger Henriksson¹⁸, Judith Hoffman-Bolton¹²¹, Chancellor Hohensee¹²², Elizabeth A. Holly⁴⁰, Yun-Chul Hong^{123,124}, Robert N. Hoover¹, H. Dean Hosgood III¹²⁶, Chin-Fu Hsiao^{56,57}, Ann W. Hsing^{72,127}, Chao Agnes Hsiung⁵⁶, Nan Hu¹, Wei Hu¹, Zhibin Hu¹²⁸, Ming-Shyan Huang⁶⁶, David J. Hunter^{63,77,78,129}, Peter D. Inskip¹, Hidemi Ito¹³⁰, Eric J. Jacobs⁸⁶, Kevin B. Jacobs^{4,5,131}, Mazda Jenab⁴¹, Bu-Tian Ji¹, Christoffer Johansen^{132,133}, Mattias Johansson^{41,20}, Alison Johnson¹³⁴, Rudolf Kaaks⁵⁰, Ashish M. Kamat⁸⁰, Aruna Kamineni¹³⁵, Margaret Karagas¹⁷, Chand Khanna³, Kay-Tee Khaw¹³⁷, Christopher Kim¹, In-Sam Kim^{138,139}, Jin Hee Kim¹²³, Yeul Hong Kim^{140,141,142}, Young-Chul Kim¹⁴³, Young Tae Kim¹²⁵, Chang Hyun Kang¹²⁵, Yoo Jin Jung¹²⁵, Cari M. Kitahara¹, Alison P. Klein^{110,111,112,144}, Robert Klein¹⁴⁵, Manolis Kogevinas^{147,148,149,150}, Woon-Puay Koh^{151,68}, Takashi Kohno¹⁵², Laurence N. Kolonel¹⁵³, Charles Kooperberg¹²², Christian P. Kratz^{1,†}, Vittorio Krogh¹⁵⁴, Hideo Kunitoh^{152,155}, Robert C. Kurtz¹⁴⁵, Nilgun Kurucu¹⁵⁶, Qing Lan¹, Mark Lathrop^{157,158}, Ching C. Lau¹⁵⁹, Fernando Lecanda¹⁶², Kyoung-Mu Lee^{124,222}, Maxwell P. Lee³, Loic Le Marchand¹⁵³, Seth P. Lerner¹⁶⁰, Donghui Li⁸², Linda M. Liao¹, Wei-Yen Lim⁶⁸, Dongxin Lin⁵⁹, Jie Lin⁸¹, Sara Lindstrom⁶³, Martha S. Linet¹, Jolanta Lissowska¹⁶³, Jianjun Liu^{164,165}, Börje Ljungberg²¹, Josep Lloreta¹⁴⁹, Daru Lu^{166,167}, Jing Ma^{77,78}, Nuria Malats¹⁶⁸, Satu Mannisto¹⁶⁹, Neyssa Marina¹⁷⁰, Giuseppe Mastrangelo¹⁷¹, Keitaro Matsuo^{130,172}, Katherine A. McGlynn¹, Roberta McKean-Cowdin⁸¹, Lorna H. McNeill⁸³, Robert R. McWilliams¹⁷³, Beatrice S. Melin¹⁸, Paul S. Meltzer³, James E. Mensah^{6,7}, Xiaoping Miao¹⁷⁴, Dominique S. Michaud¹⁷⁵, Alison M. Mondul¹, Lee E. Moore¹, Kenneth Muir¹⁷⁶, Shelley Niwa⁴², Sara H. Olson¹⁴⁶, Nick Orr¹⁷⁷, Salvatore Panico¹⁷⁹, Jae Yong Park^{138,139,180}, Alpa V. Patel⁸⁶, Ana Patino-Garcia¹⁶², Sofia Pavanello¹⁷¹, Petra H. M. Peeters^{181,182}, Beata Peplonska¹⁸⁴, Ulrike Peters¹²², Gloria M. Petersen¹⁷³, Piero Picci¹¹⁸, Malcolm C. Pike^{31,146}, Stefano Porru²⁵, Jennifer Prescott^{63,77,78}, Xia Pu⁸¹, Mark P. Purdue¹, You-Lin Qiao¹⁸⁵, Preetha Rajaraman¹, Elio Riboli¹⁸², Harvey A. Risch¹⁸⁶, Rebecca J. Rodabough¹²², Nathaniel Rothman¹, Avima M. Ruder⁴⁶, Jeong-Seon Ryu¹⁸⁷, Marc Sanson⁸⁵, Alan Schned¹⁷, Fredrick R. Schumacher³¹, Ann G. Schwartz¹⁸⁸, Kendra L. Schwartz¹⁸⁹, Molly Schwenn¹⁹⁰, Katia Scotlandi¹¹⁸, Adeline Seow⁶⁸, Consol Serra^{191,192}, Massimo Serra¹¹⁸, Howard D. Sesso⁴⁵, Gianluca Severi¹⁰⁷, Hongbing Shen¹²⁸, Min Shen¹, Sanjay Shete¹⁹³, Kouya Shiraishi¹⁵², Xiao-Ou Shu^{13,14}, Afshan Siddiq¹⁸³, Luis Sierrasesumaga¹⁶², Sabina Sierri¹⁹⁴, Alan Dart Loon Sihoe¹⁹⁵, Debra T. Silverman¹, Matthias Simon¹⁹⁶, Melissa C. Southey¹⁹⁷, Logan Spector¹⁹⁸, Margaret Spitz¹⁶¹, Meir Stampfer^{77,78}, Par Stattin²¹, Mariana C. Stern³¹, Victoria L. Stevens⁸⁶, Rachael Z. Stolzenberg-Solomon¹, Daniel O. Stram³¹, Sara S. Strom⁸⁴, Wu-Chou Su¹⁹⁹, Malin Sund²², Sook Whan Sung¹³⁶, Anthony Swerdlow^{102,178}, Wen Tan⁵⁹, Hideo Tanaka¹³⁰, Wei Tang¹, Ze-Zhang Tang⁷⁹, Adonina Tardon²⁰⁰, Evelyn Tay^{6,7}, Philip R. Taylor¹, Yao Tettey^{6,7}, David M. Thomas²⁰¹, Roberto Tirabosco⁹², Anne Tjonneland²⁰², Geoffrey S. Tobias¹, Jorge R. Toro¹, Ruth C. Travis¹¹, Dimitrios Trichopoulos⁶⁵, Rebecca Troisi¹, Ann Truelove⁴², Ying-Huang Tsai²⁰³, Margaret A. Tucker¹, Rosario Tumino²⁰⁴, David Van Den Berg³¹, Stephen K. Van Den Eeden²⁰⁵, Roel Vermeulen²⁰⁶, Paolo Vineis^{207,208}, Kala Visvanathan¹²¹, Ulla Vogel^{209,210}, Chaoyu Wang¹, Chengfeng Wang⁵⁸, Junwen Wang^{1,5,211}, Sophia S. Wang²¹⁴, Elisabete Weiderpass^{215,216,9,217}, Stephanie J. Weinstein¹, Nicolas Wentzensen¹, William Wheeler¹⁰⁶, Emily White¹²², John K. Wiencke²¹⁸, Alicja Wolk¹⁰, Brian M. Wolpin^{94,95}, Maria Pik Wong²¹², Margaret Wrensch²¹⁸, Chen Wu⁵⁹, Tangchun Wu¹⁷¹, Xifeng Wu⁸¹, Yi-Long Wu²¹⁹, Jay S. Wunder²³, Yong-Bing Xiang¹⁰¹, Jun Xu²¹³, Hannah P. Yang¹, Pan-Chyr Yang⁶⁶, Yasushi Yatabe²²⁰,

Yuanqing Ye⁸¹, Edward D. Yeboah^{6,7}, Zhihua Yin¹¹⁷, Chen Ying⁶⁸, Chong-Jen Yu¹⁹⁹, Kai Yu¹, Jian-Min Yuan²²¹, Krista A. Zanetti⁸⁸, Anne Zeleniuch-Jacquotte^{27,28}, Wei Zheng^{13,14}, Baosen Zhou¹¹⁷, Lisa Mirabello¹, Sharon A. Savage¹, Peter Kraft^{63,65}, Stephen J. Chanock^{1,5}, Meredith Yeager^{1,5}, Maria Terese Landi¹, Jianxin Shi¹, Nilanjan Chatterjee¹ and Laufey T. Amundadottir^{1,*}

¹Division of Cancer Epidemiology and Genetics, ²Division of Cancer Prevention, ³Center for Cancer Research and ⁴Office of Cancer Genomics, Department of Health and Human Services, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, ⁵Cancer Genomics Research Laboratory, National Cancer Institute, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, SAIC-Frederick, Inc., Frederick National Laboratory for Cancer Research, Frederick, MD, USA, ⁶Korle Bu Teaching Hospital, PO BOX 77, Accra, Ghana, ⁷University of Ghana Medical School, PO Box 4236, Accra, Ghana, ⁸Unit of Epidemiology, Institute of Environmental Medicine, ⁹Department of Medical Epidemiology and Biostatistics and ¹⁰Unit of Nutritional Epidemiology, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, ¹¹Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit, University of Oxford, Oxford, UK, ¹²Department of Cancer Prevention and Control, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY, USA, ¹³Division of Epidemiology, Department of Medicine, Vanderbilt Epidemiology Center, ¹⁴Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, USA, ¹⁵Public Health Division of Gipuzkoa, Basque Regional Health Department, San Sebastian, Spain, ¹⁶CIBERESP, CIBER Epidemiologia y Salud Publica, Madrid, Spain, ¹⁷Geisel School of Medicine at Dartmouth, Hanover, NH, USA, ¹⁸Department of Radiation Sciences, Oncology, ¹⁹Department of Public Health and Clinical Medicine/Nutritional Research, ²⁰Department of Public Health and Clinical Medicine, ²¹Department of Surgical and Perioperative Sciences, Urology and Andrology and ²²Department of Surgical and Perioperative Sciences/Surgery, Umeå University, Umeå, Sweden, ²³Division of Urologic Surgery, Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA, ²⁴Litwin Centre for Cancer Genetics, Samuel Lunenfeld Research Institute, Mt Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, ON, Canada, ²⁵Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public Health, University of Brescia, Italy, ²⁶Department of Obstetrics and Gynecology and ²⁷Department of Population Health, New York University School of Medicine, New York, NY, USA, ²⁸New York University Cancer Institute, New York, NY, USA, ²⁹Department of Epidemiology, University of Washington, Seattle, WA, USA, ³⁰Department of Preventive Medicine, Biostatistics Division, Keck School of Medicine and ³¹Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA, ³²Division of Environmental Health Sciences, Yale School of Public Health, New Haven, Connecticut, USA, ³³Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, ³⁴Department of Preventive Medicine, Fondazione IRCCS Ca' Granda Policlinico Hospital, Milan, Italy, ³⁵International Epidemiology Institute, Rockville, MD, USA, ³⁶Department of Epidemiology, German Institute of Human Nutrition, Potsdam-Rehbruecke, Germany, ³⁷Institute for Translational Epidemiology, Hematology and Medical Oncology, Mount Sinai Hospital School of Medicine, New York, NY, USA, ³⁸Department of Oncology, University of Cambridge, Cambridge CB2 2RE, UK, ³⁹Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (INSERM) and Institut Gustave Roussy, Villejuif, France, ⁴⁰Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA, ⁴¹International Agency for Research on Cancer (IARC-WHO), Lyon, France, ⁴²Westat, Rockville, MD, USA, ⁴³National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, The Netherlands, ⁴⁴Department of Gastroenterology and Hepatology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands, ⁴⁵Division of Preventive Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA, ⁴⁶Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA, ⁴⁷CeRePP, Paris, France, ⁴⁸AP-HP, Department of Urology, Tenon Hospital, GHU-Est, Paris, France, ⁴⁹UPMC Univ Paris 06, GRC n°5, ONCOTYPE-URO, Paris, France, ⁵⁰Genomic Epidemiology Group, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany, ⁵¹Department of Epidemiology, Second Military Medical University, Shanghai, China, ⁵²Medical Oncology Department, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain, ⁵³Faculty of Medicine, School of Medicine, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan, ⁵⁴Division of Chest Medicine, Department of Internal Medicine, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan, ⁵⁵National Institute of Cancer Research, ⁵⁶Division of Biostatistics and Bioinformatics, Institute of Population Health Sciences and ⁵⁷Taiwan Lung Cancer Tissue/Specimen Information Resource Center, National Health Research Institutes, Zhunan, Taiwan, ⁵⁸Department of Abdominal Surgery and ⁵⁹State Key Laboratory of Molecular Oncology, Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China, ⁶⁰Genomics Research Center, Academia Sinica, Taipei, Taiwan, ⁶¹Graduate

Institute of Epidemiology, College of Public Health, National Taiwan University, Taipei, Taiwan, ⁶²Cancer Center, China Medical University Hospital, Taipei, Taiwan, ⁶³Program in Molecular and Genetic Epidemiology, ⁶⁴Department of Nutrition and ⁶⁵Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA, ⁶⁶Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital and National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan, ⁶⁷Department of Epidemiology and Public Health, Yong Loo Lin School of Medicine and ⁶⁸Saw Swee Hock School of Public Health, National University of Singapore, Singapore, ⁶⁹Chest Department, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan, ⁷⁰College of Medical Science and Technology, Taipei Medical University, Taiwan, ⁷¹School of Public Health, University of California, Berkeley, CA, USA, ⁷²Cancer Prevention Institute of California, Fremont, CA, USA, ⁷³Inserm, Centre for Research in Epidemiology and Population Health (CESP), Villejuif, France, ⁷⁴Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA, ⁷⁵Urologic Oncology, University of Colorado, Aurora, CO, USA, ⁷⁶Department of Public Health Sciences, School of Public Health, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada T6G 2R3, ⁷⁷Department of Medicine, Channing Division of Network Medicine and ⁷⁸Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA, ⁷⁹Shanxi Cancer Hospital, Taiyuan, Shanxi, People's Republic of China, ⁸⁰Department of Urology, ⁸¹Department of Epidemiology, ⁸²Department of Gastrointestinal Medical Oncology, ⁸³Department of Health Disparities Research, Division of OVP, Cancer Prevention and Population Sciences, and Center for Community-Engaged Translational Research, Duncan Family Institute and ⁸⁴Department of Epidemiology, Division of Cancer Prevention and Population Sciences, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA, ⁸⁵Service de Neurologie Mazarin, GH Pitie-Salpetriere, APHP, and UMR 975 INSERM-UPMC, CRICM, Paris, France, ⁸⁶Epidemiology Research Program, American Cancer Society, Atlanta, GA, USA, ⁸⁷Unit of Nutrition, Environment and Cancer, Cancer Epidemiology Research Program, Bellvitge Biomedical Research Institute, Catalan Institute of Oncology (ICO-IDIBELL), Barcelona, Spain, ⁸⁸Epidemiology and Genomics Research Program, Division of Cancer Control and Population Sciences, Bethesda, MD, USA, ⁸⁹Shanghai Cancer Institute, Shanghai, People's Republic of China, ⁹⁰Institute for Health Research, Kaiser Permanente, Denver, CO, USA, ⁹¹UCL Cancer Institute, Huntley Street, London WC1E 6BT, UK, ⁹²Royal National Orthopaedic Hospital NHS Trust, Stanmore, Middlesex HA7 4LP, UK, ⁹³Department of Biostatistics, University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS, USA, ⁹⁴Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA, ⁹⁵Channing Laboratory, Department of Medicine, ⁹⁶Division of Preventive Medicine, Department of Medicine and ⁹⁷Division of Aging, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA, ⁹⁸Genomic Medicine Group, Galician Foundation of Genomic Medicine, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Servicio Galego de Saude (SERGAS), Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, Spain, ⁹⁹Samuel Lunenfeld Research Institute and ¹⁰⁰Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Mount Sinai Hospital, Toronto, ON, Canada, ¹⁰¹Department of Epidemiology, Shanghai Cancer Institute, Renji Hospital, Shanghai Jiaotaong University School of Medicine, Shanghai, China, ¹⁰²Division of Genetics and Epidemiology, Institute of Cancer Research, Sutton, UK, ¹⁰³Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Spain, ¹⁰⁴Nationwide Children's Hospital, and The Ohio State University Department of Pathology and Pediatrics, Columbus, OH, USA, ¹⁰⁵Massachusetts Veteran's Epidemiology, Research and Information Center, Geriatric Research Education and Clinical Center, Veterans Affairs Boston Healthcare System, Boston, MA, USA, ¹⁰⁶Information Management Services Inc., Calverton, MD, USA, ¹⁰⁷Cancer Epidemiology Centre, The Cancer Council Victoria & Centre for Molecular, Environmental, Genetic, and Analytic Epidemiology, The University of Melbourne, Victoria, Australia, ¹⁰⁸Division of Cancer Control and Population Sciences and ¹⁰⁹Laboratory of Human Carcinogenesis, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA, ¹¹⁰Department of Oncology, ¹¹¹Department of Pathology and ¹¹²Department of Medicine, The Sol Goldman Pancreatic Research Center, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA, ¹¹³Unit of Nutrition, Environment and Cancer, Cancer Epidemiology Research Programme, Catalan Institute of Oncology (ICO), Barcelona, Spain, ¹¹⁴Albert Einstein College of Medicine, The Children's Hospital at Montefiore, Bronx, NY, USA, ¹¹⁵Department of Laboratory Medicine and Pathology, School of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA, ¹¹⁶Department of Urology, Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA, ¹¹⁷Department of Epidemiology, School of Public Health, China Medical University, Shenyang, China, ¹¹⁸Laboratory of Experimental Oncology, Orthopaedic Rizzoli Institute, Bologna, Italy, ¹¹⁹Department of Population Health, New York University Langone Medical Center and ¹²⁰Department of Environmental Medicine, New York University Langone Medical Center, New York University Cancer Institute, New York, NY, USA, ¹²¹Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA, ¹²²Division of Public Health Sciences, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA, ¹²³Institute of Environmental Medicine, Seoul National University Medical

Research Center, Seoul, Republic of Korea, ¹²⁴Department of Preventive Medicine and ¹²⁵Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea, ¹²⁶Department of Epidemiology and Population Health, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA, ¹²⁷Stanford Cancer Institute, Stanford University, Stanford, CA, USA, ¹²⁸Department of Epidemiology and Biostatistics, Cancer Center, Nanjing Medical University, Nanjing, China, ¹²⁹Broad Institute of Harvard and MIT, Cambridge, MA, USA, ¹³⁰Division of Epidemiology and Prevention, Aichi Cancer Center Research Institute, Nagoya, Japan, ¹³¹Bioinformed, LLC, Gaithersburg, MD, USA, ¹³²Department of Oncology, Finsen Center, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, ¹³³Unit of Survivorship, Danish Cancer Society Research Center, Copenhagen, Denmark, ¹³⁴Vermont Cancer Registry, Burlington, VT, USA, ¹³⁵Group Health Research Institute, Seattle, WA, USA, ¹³⁶Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul St Mary's Hospital, Seoul, South Korea, ¹³⁷School of Clinical Medicine, University of Cambridge, UK, ¹³⁸Department of Biochemistry and ¹³⁹Department of Cell Biology, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Republic of Korea, ¹⁴⁰Genomic Research Center for Lung and Breast/Ovarian Cancers, Korea University Anam Hospital, Seoul, Republic of Korea, ¹⁴¹Department of Internal Medicine and Division of Brain and ¹⁴²Division of Oncology/Hematology, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea, ¹⁴³Lung and Esophageal Cancer Clinic, Chonnam National University Hwasun Hospital, Hwasun-eup, Republic of Korea, ¹⁴⁴Department of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA, ¹⁴⁵Department of Medicine and ¹⁴⁶Department of Epidemiology and Biostatistics, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY, USA, ¹⁴⁷Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL), Barcelona, Spain, ¹⁴⁸IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain, ¹⁴⁹CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain, ¹⁵⁰National School of Public Health, Athens, Greece, ¹⁵¹Duke-NUS Graduate Medical School, Singapore, Singapore, ¹⁵²Division of Genome Biology, National Cancer Center Research Institute, Tokyo, Japan, ¹⁵³Epidemiology Program, University of Hawaii Cancer Center, Honolulu, HI, USA, ¹⁵⁴Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy, ¹⁵⁵Department of Respiratory Medicine, Mitsui Memorial Hospital, Tokyo, Japan, ¹⁵⁶Department of Pediatric Oncology, A.Y. Ankara Oncology Training and Research Hospital, Yenimahalle- Ankara, Turkey, ¹⁵⁷Centre National de Genotypage, IG/CEA, Evry Cedex, France, ¹⁵⁸Centre d'Étude du Polymorphisme Humain (CEPH), Paris, France, ¹⁵⁹Texas Children's Cancer and Hematology Centers, ¹⁶⁰Scott Department of Urology and ¹⁶¹Dan L. Duncan Center, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA, ¹⁶²Department of Pediatrics, University Clinic of Navarra, Universidad de Navarra, Pamplona, Spain, ¹⁶³Department of Cancer Epidemiology and Prevention, Maria Sklodowska-Curie Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw, Poland, ¹⁶⁴Human Genetics Division, Genome Institute of Singapore, Singapore, ¹⁶⁵School of Life Sciences, Anhui Medical University, Hefei, China, ¹⁶⁶Ministry of Education Key Laboratory of Contemporary Anthropology, School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai, China, ¹⁶⁷State Key Laboratory of Genetic Engineering, School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai, China, ¹⁶⁸Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Melchor Fernández Almagro, 3, Madrid E-28029, Spain, ¹⁶⁹National Institute for Health and Welfare, Helsinki, Finland, ¹⁷⁰Lucile Packard Children's Hospital, Stanford University, Palo Alto, CA, USA, ¹⁷¹Department of Cardiac, Thoracic and Vascular Sciences, University of Padova, Padua, Italy, ¹⁷²Department of Preventive Medicine, Kyushu University Faculty of Medical Science, Fukuoka, Japan, ¹⁷³Department of Health Sciences Research, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA, ¹⁷⁴Key Laboratory for Environment and Health, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Sciences and Technology, Wuhan, China, ¹⁷⁵Department of Epidemiology, Division of Biology and Medicine, Brown University, Providence, RI, USA, ¹⁷⁶Health Sciences Research Institute, University of Warwick, Coventry, UK, ¹⁷⁷Complex Traits Genetics Team and ¹⁷⁸Division of Breast Cancer Research, Institute of Cancer Research, London, UK, ¹⁷⁹Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Federico II University, Naples, Italy, ¹⁸⁰Lung Cancer Center, Kyungpook National University Medical Center, Daegu, Republic of Korea, ¹⁸¹Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center, Utrecht, Utrecht, The Netherlands, ¹⁸²Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Imperial College London, London, UK, ¹⁸³Department of Genomics of Common Disease, School of Public Health, Imperial College London, London, UK, ¹⁸⁴Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland, ¹⁸⁵Department of Epidemiology, Cancer Institute (Hospital), Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, People's Republic of China, ¹⁸⁶Yale School of Public Health, New Haven, CT, USA, ¹⁸⁷Department of Internal Medicine, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea, ¹⁸⁸Karmanos Cancer Institute and Department of Oncology and ¹⁸⁹Karmanos Cancer Institute and Department of Family Medicine and Public Health Sciences, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI, USA, ¹⁹⁰Maine Cancer Registry, Augusta, ME, USA, ¹⁹¹Centre for Research in Occupational Health, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain, ¹⁹²CIBER of Epidemiology and Public Health (CIBERESP), ¹⁹³Department of Biostatistics, MD