

厚生労働科学研究費
がん対策推進総合研究事業（業務項目）研究報告書

①喫煙量依存的な肺がんリスクを規定する遺伝素因の同定

研究分担者 河野隆志、白石航也、島津太一、片野田耕太（国立がん研究センター）、
桃沢幸秀（理化学研究所）、松田文彦（京都大学）、松尾恵太郎、伊藤秀美（愛知県がんセンター）、
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インピュテーションを行い、年齢、性別、喫煙情報等の診療情報を収集した。喫煙との交互作用の検討やメタ解析を通してゲノム網羅的な関連解析を実施し、新規・候補となる感受性遺伝子座を同定した。

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。喫煙は肺発がんリスクを規定する主要因であり、受動喫煙によっても本邦肺発がんリスクの1.3倍の上昇が示されている。したがって、喫煙による肺がんの罹患を効率よく減少させるため、本邦の政策の基盤となる「個別化肺がん予防効果の明確なエビデンス」が求められている。本研究では、肺発がんリスクにおいて喫煙と交互作用する遺伝要因を用いて能動/受動喫煙者の肺発がん絶対リスクを評価し、超高危険度群（相対危険度5以上）を把握することを目的とする。

B. 研究方法

各施設（理研/東大、国がんセ/BJJ、京大/愛知県がんセ）が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、候補感受性遺伝子座の同定を行った。具体的には、全肺腺がん・喫煙者・非喫煙者別での関連解析や喫煙量との交互作用を検討した。得られた候補感受性遺伝子に対して多施設で収集された症例を用いて検証研究を実施した。検証研究に用いた肺腺がん症例は10,000例を越え、十分な症例数を確保した。また能動・受動喫煙の情報が得られている症例の収集も合わせて行った。さらに最近、約16万人からなる日本人を対象とした喫煙習慣との相関解析を実施した報告がなされ（Matoba et al., Nat Hum Behav. 2019）、7つの喫煙習慣と関わる感受性遺伝子座（1日の喫煙本数と相関：*EPHX2-CLU*, *RET*, *CUX2-ALDH2*、喫煙開始との相関：*DLC1*, *CXCL12-TMEM72-ASI*, *GALRI-SALL3*, *LINC01793-MIR4432HG*）が同定された。そこで本研究でも喫煙習慣と発がんリス

クとの関連を検討した。

（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

全肺腺がんリスクに関わる感受性遺伝子座を同定するため、16,103例の肺腺がん症例と151,656例の非がんコントロールからなる検証研究並びに検出研究を行ったところ、新規感受性遺伝子座として複数同定した。さらに喫煙者・非喫煙者別での関連解析や喫煙量との交互作用を検討した。しかし、 $P_{\text{interaction}}$ 値が 10^{-8} レベルを示す感受性遺伝子座は同定されなかった。また既報の喫煙習慣と相関する遺伝子多型は、肺がんリスクには強く関連しなかった。

D. 考察&結論

今回の解析結果は、日本人集団においては過去最大の症例数を用いた関連解析であり、複数の新規感受性遺伝子を同定した。来年度は、喫煙量と交互作用する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、今後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。

F. 研究発表

論文発表・学会発表

研究成果の刊行に関する一覧表を参照

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究報告書補足資料

課題名：喫煙量依存的な肺がんリスクを規定する遺伝素因の同定

共同研究者：

国立がん研究センター：河野隆志、白石航也、島津太一、片野田耕太

理化学研究所：桃沢幸秀

京都大学：松田文彦

愛知県がんセンター：松尾恵太郎、伊藤秀美

東京大学：醍醐弥太郎

方法・結果：

遺伝子型情報がある症例を用いた全ゲノム関連解析の集団化の検討が完了し、肺腺がん（図1）、非喫煙者肺腺がん（図3）、喫煙者肺腺がん（図4）、喫煙習慣との交互作用に関する相関解析（図5）を実施した。その結果、肺腺がんについては、複数の新規感受性遺伝子座を同定しており（図2）、検証研究を実施してもその関連は再現された。一方で、非喫煙者肺がん、喫煙者肺がん、喫煙習慣との交互作用に関する相関解析については、検出研究だけでGWAS レベル（ 5×10^{-8} ）を下回る多型は認められなかったが、候補となる感受性遺伝子座を複数同定した。また既報の喫煙習慣と相関があった多型は、肺腺がんリスクと強い関連は示さなかった（表1）。

考察：

本研究を通して、複数の新規感受性遺伝子座並びに候補となる感受性遺伝子座を同定した。来年度は検出研究を実施し、原因多型の同定を行う。また公開データベースの活用も検討する。

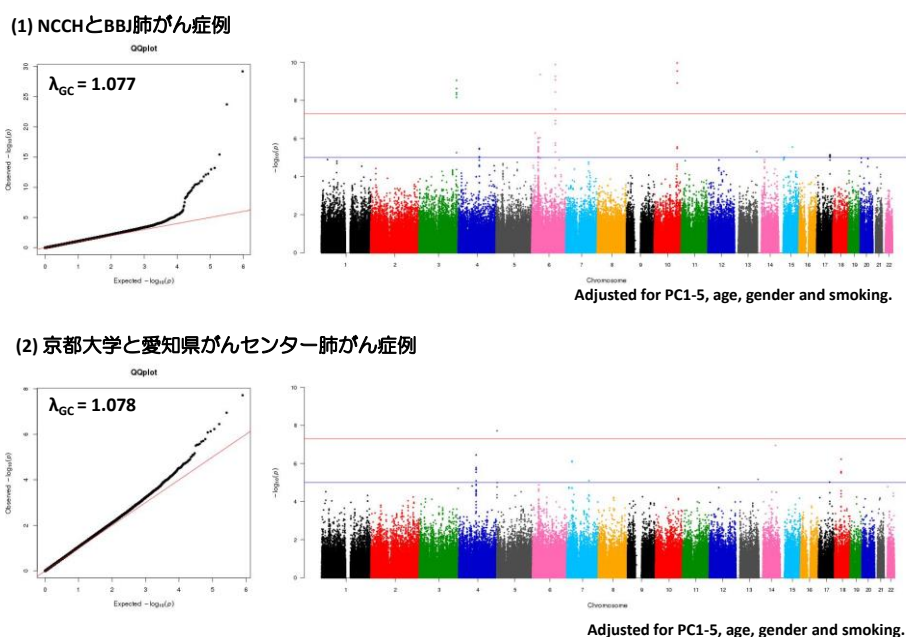


図1. 肺腺がんに対する全ゲノム関連解析の結果
マンハッタンプロットは、横軸が染色体別を示し、縦軸は関連の強さを示す。

GWAS 1 (Illumina OMNI chips) Case: NCCH*/BBJ** LADC 3,931 Control: 3 cohort subjects*** 27,120	GWAS 2 (Illumina 610K & 660K) Case: Kyoto/Aichi LADC 1,485 Control: Kyoto/Aichi cohort subjects 2,576
--	---

Adjusted for age and gender

*NCCH: National cancer center hospital
 **BBJ: BioBank Japan
 ***JPHC, ToMMo, J-MICC,

10,769,290 SNPs

Excluded by SNP QC (RSQR<0.3)
 Reference: 1000 Genomes phase III

$P < 5.0 \times 10^{-6}$

50 SNPs

$P < 5.0 \times 10^{-8}$
 $P_{\text{combined}} < 4.7 \times 10^{-9}$

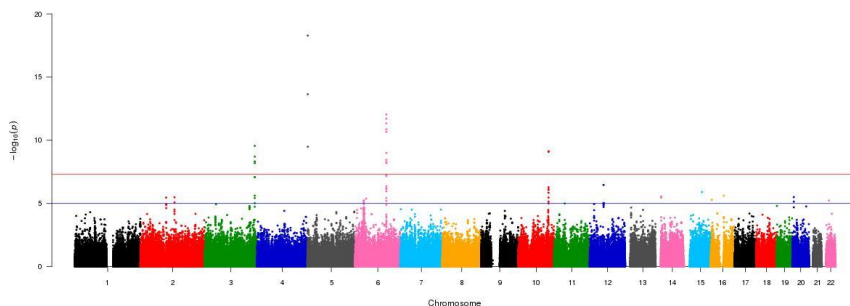
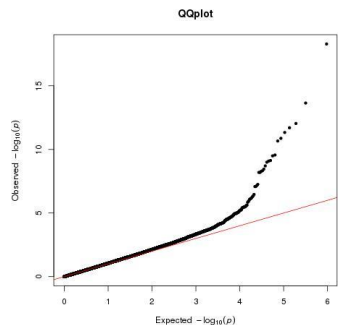
Validation study Case: NCCH*/Tokyo/Akita/Gunma/TMD /Fukushima Univs. LADC 10,687 (FFPE: 1,182) Control: BBJ** 121,960
--

> 16 Loci

(HLA領域やテロメラーゼ構成遺伝子群を含む複数の新規感受性遺伝子座を同定)

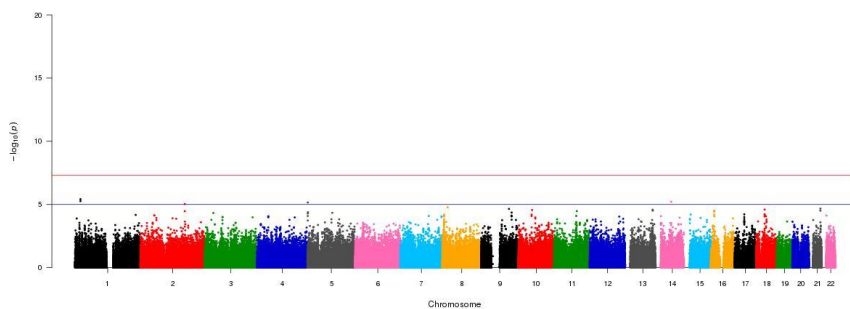
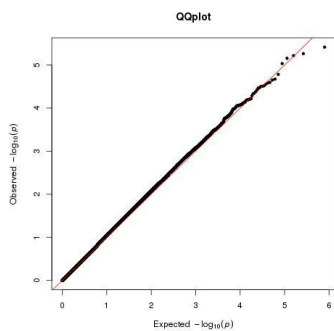
図2 肺腺がんに対する検出・検証研究の流れ

(1) NCCHとBBJ非喫煙者肺がん症例



Adjusted for PC1-5, age and gender

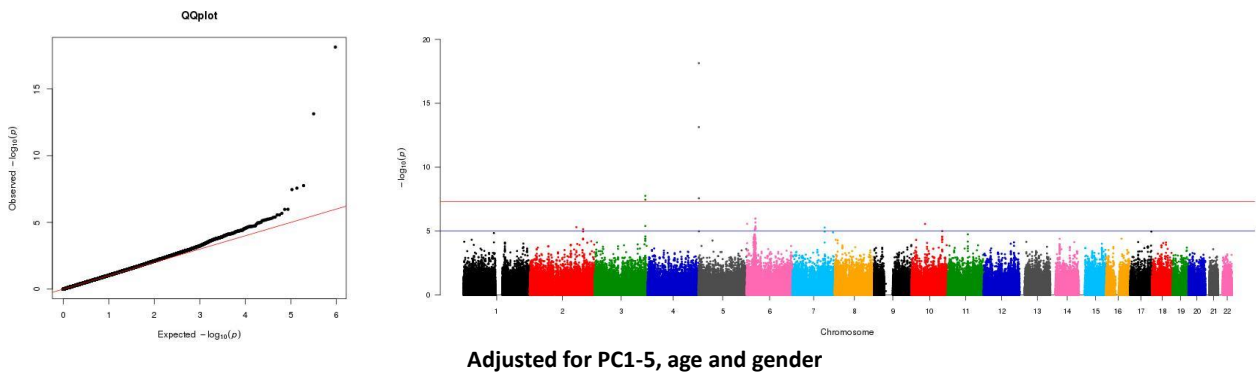
(2) 京都大学と愛知県がんセンター非喫煙者肺がん症例



Adjusted for PC1-5, age and gender

図3. 非喫煙者肺がんに対する全ゲノム関連解析の結果

(1) NCCHとBBJ喫煙者肺がん症例



(2) 京都大学と愛知県がんセンター喫煙者肺がん症例

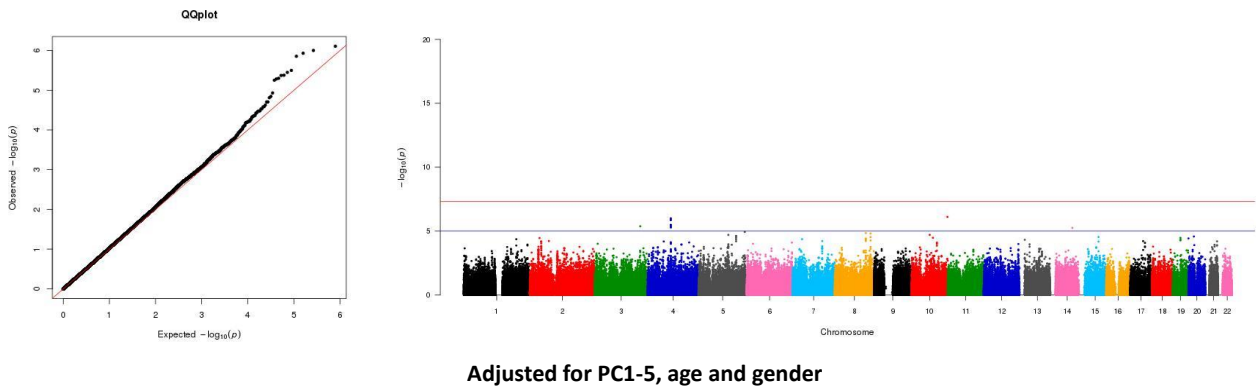
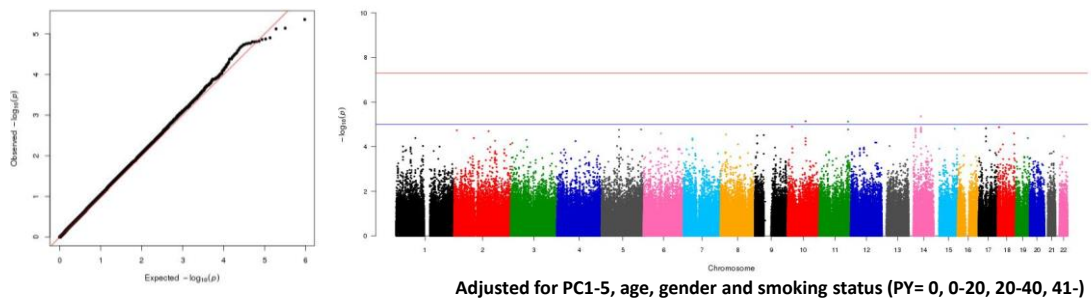


図4. 喫煙者肺がんに対する全ゲノム関連解析の結果

(1) NCCHとBBJ肺がん症例



(2) 京都大学と愛知県がんセンター肺がん症例

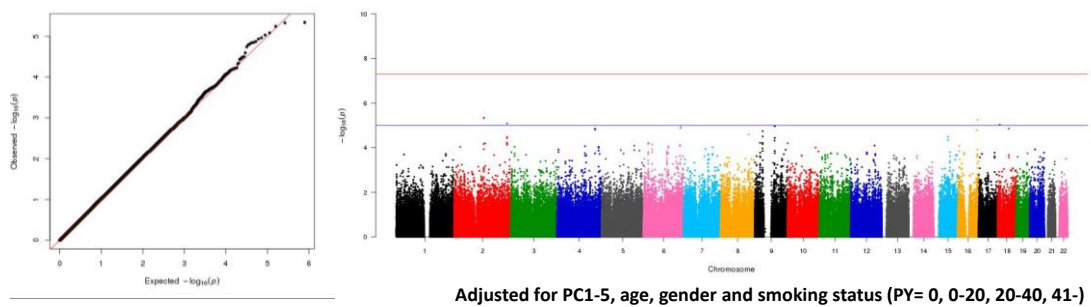


図5. 全ゲノム関連解析による喫煙量との交互作用の検討

SNP ID	Chr.	Position	Ref	Alt	BBJ+NCC cases/3 cohort controls					Kyodai+Aichi cases/3 cohort controls						
					Minor allele frequency		Allelic OR	95% CI		P value	Minor allele frequency		Allelic OR	95% CI		P value
					Case	Ctrl		Lower	Upper		Case	Ctrl		Lower	Upper	
(1) All subjects																
rs117036946	8	13287799	A	G	0.029	0.030	0.94	0.80	1.09	0.38	0.029	0.027	1.13	0.79	1.60	0.51
rs117097449	10	45182721	C	T	0.090	0.096	0.94	0.86	1.03	0.17	0.081	0.074	1.12	0.91	1.37	0.29
rs77105140	18	75028535	A	G	0.017	0.018	1.04	0.85	1.28	0.67	0.019	0.015	1.41	0.91	2.19	0.13
rs6718569	2	59605011	T	C	0.115	0.112	0.99	0.91	1.07	0.75	0.110	0.118	0.93	0.78	1.11	0.42
rs78277894	8	27429192	G	A	0.327	0.333	0.95	0.90	1.00	0.041	0.323	0.332	0.90	0.80	1.01	0.076
rs2435355	10	43624833	T	C	0.193	0.196	0.97	0.91	1.04	0.41	0.202	0.203	1.00	0.88	1.15	0.95
rs79105258	12	111718231	C	A	0.288	0.251	1.07	1.01	1.14	0.018	0.333	0.309	1.08	0.96	1.22	0.22
rs13329271	15	78914230	A	C	0.496	0.482	0.95	0.90	1.00	0.036	0.504	0.492	1.01	0.90	1.12	0.91
rs56129017	19	41416948	C	T	0.274	0.262	1.07	1.01	1.13	0.019	0.277	0.259	1.09	0.97	1.24	0.16
(2) Never-smoker																
rs117036946	8	13287799	A	G	0.026	0.031	0.83	0.66	1.05	0.12	0.033	0.029	1.08	0.69	1.71	0.73
rs117097449	10	45182721	C	T	0.091	0.095	0.97	0.85	1.11	0.68	0.090	0.072	1.16	0.88	1.53	0.28
rs77105140	18	75028535	A	G	0.018	0.018	1.08	0.81	1.45	0.60	0.018	0.016	1.14	0.63	2.05	0.67
rs6718569	2	59605011	T	C	0.113	0.109	0.98	0.87	1.10	0.71	0.107	0.110	1.02	0.79	1.30	0.90
rs78277894	8	27429192	G	A	0.336	0.332	0.98	0.91	1.06	0.66	0.324	0.332	0.95	0.81	1.11	0.52
rs2435355	10	43624833	T	C	0.195	0.203	0.96	0.88	1.06	0.45	0.195	0.212	0.91	0.76	1.10	0.33
rs79105258	12	111718231	C	A	0.277	0.256	1.00	0.92	1.09	0.99	0.324	0.306	1.09	0.93	1.28	0.30
rs13329271	15	78914230	A	C	0.484	0.482	0.98	0.91	1.06	0.66	0.469	0.491	1.12	0.97	1.29	0.13
rs56129017	19	41416948	C	T	0.265	0.269	1.00	0.92	1.09	0.91	0.257	0.256	1.06	0.90	1.26	0.49
(3) Smoker																
rs117036946	8	13287799	A	G	0.030	0.030	0.96	0.76	1.22	0.76	0.026	0.025	1.21	0.70	2.09	0.49
rs117097449	10	45182721	C	T	0.089	0.095	0.96	0.84	1.11	0.61	0.074	0.077	1.05	0.77	1.42	0.76
rs77105140	18	75028535	A	G	0.017	0.015	1.05	0.76	1.47	0.76	0.020	0.012	1.97	1.00	3.87	0.045
rs6718569	2	59605011	T	C	0.119	0.113	1.05	0.92	1.19	0.49	0.112	0.130	0.83	0.64	1.07	0.15
rs78277894	8	27429192	G	A	0.320	0.330	0.90	0.83	0.98	0.013	0.322	0.331	0.86	0.72	1.02	0.083
rs2435355	10	43624833	T	C	0.191	0.193	1.02	0.92	1.13	0.69	0.208	0.190	1.15	0.94	1.39	0.17
rs79105258	12	111718231	C	A	0.297	0.275	1.07	0.98	1.17	0.13	0.340	0.313	1.07	0.90	1.28	0.46
rs13329271	15	78914230	A	C	0.508	0.491	0.90	0.83	0.98	0.011	0.470	0.507	0.88	0.75	1.03	0.12
rs56129017	19	41416948	C	T	0.282	0.262	1.15	1.05	1.25	0.0029	0.292	0.262	1.12	0.93	1.34	0.22

表 1. 既報で喫煙習慣との相関が報告されている遺伝子多型と肺がんリスクとの関連