

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

③がん組織中で認められる体細胞変異シグネチャーと遺伝素因との関連の検討

研究分担者 河野隆志、白石航也（国立がん研究センター）

研究要旨：

能動、もしくは受動喫煙高危険度群において、喫煙による体細胞変異シグネチャーが腫瘍ゲノムに顕著に蓄積していることを示すため、女性非喫煙者肺腺がん症例に着目し、受動喫煙を暴露した群と暴露していない群の抽出を行った。48例について全エクソシークエンス解析を実施し、特徴的な体細胞変異シグネチャーが得られた。

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、能動、もしくは受動喫煙高危険度群において、喫煙による体細胞変異シグネチャーが腫瘍ゲノムに顕著に蓄積していることを示すことを目的とする。

B. 研究方法

2011～2016年に国立がん研究センター中央病院にて、病理学的に肺腺がんと診断された1,528例に対し受動喫煙の有無の情報を問診表（10歳代、30歳代、現在における週何日受動喫煙を受けているかの選択形式）から集計した。受動喫煙の影響を受けると考えられる非喫煙者に研究対象を絞り込んだところ、男性非喫煙者数が非常に少なかった。そこで、肺腺がんの約40%を占める女性非喫煙者に着目し研究対象とした。

女性非喫煙者肺腺がん症例の内、国立がん研究センター中央病院にて外科的手術を受け、かつ国立がん研究センターバイオバンクにて凍結組織検体が保存されていた女性非喫煙者肺腺がん症例約100例を選択した。

さらに上記の症例の内、48例（10歳代・30歳代に受動喫煙を全く暴露されていない24例と10歳代・30歳代に受動喫煙を毎日暴露した24例）を抽出した。48例について、非がん組織検体並びにがん組織検体よりDNAを抽出し、Agilent社SureSelectV5を用いて全エクソンの濃縮を行い、シークエンスランはIllumina社のHiSeq2500を用いて行っ

た。ヒトゲノムへのマッピングについては、GATK3.7のBest practiceに従って行い、ReferenceはGRCh37を用いた。体細胞変異のコールについては、MuTect2を用いて検出した。

（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

1,528例の肺腺がん症例の内、非喫煙者489名の10歳代と30歳代の受動喫煙暴露状況を確認した。その結果、10歳代で週5日以上受動喫煙を暴露されていた方は全体の30%を占め、30歳代では全体の40%を占めた。女性非喫煙者肺腺がん症例に着目し、かつ凍結組織検体が保存されていた10歳代、30歳代でともに週5日以上受動喫煙を暴露された群と全く暴露されていない群それぞれ24例を選択し、全エクソシークエンス解析を行い、変異シグネチャーを算出した。

D. 結論・考察

能動もしくは受動喫煙群において、喫煙による体細胞変異シグネチャーが腫瘍ゲノムに顕著に蓄積している可能性が示唆された。来年度も引き続き解析症例数を増やして解析を行い、これらの結果が再現されるかどうか検証する予定である。

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