

厚生労働科学研究費  
がん対策推進総合研究事業（総括）総合研究報告書

環境要因・遺伝的要因との統合解析による肺がん罹患リスクの検証と能動・受動喫煙に関する行動変容に資するエビデンスの構築

研究代表者 河野隆志 | 国立がん研究センター

研究要旨：

喫煙と交互作用する遺伝的要因を同定するため多施設共同研究実施体制を構築し、各施設からのゲノム情報並びに診療情報を統合した。また各施設から得られたデータを元に全ゲノム関連解析や体細胞変異シグネチャー解析等を行った。

- 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
- ② 受動喫煙により感受性を示す肺がんリスク素因の同定  
国立がん研究センター 分野長 河野隆志  
国立がん研究センター ユニット長 白石航也愛知県がんセンター 分野長 松尾恵太郎  
愛知県がんセンター 分野長 伊藤秀美  
京都大学大学院 教授 松田文彦  
理化学研究所 チームリーダー 桃沢幸秀  
東京大学 特任教授 醍醐弥太郎  
国立がん研究センター 室長 島津太一  
国立がん研究センター 部長 片野田耕太
- 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  
国立がん研究センター 分野長 河野隆志  
国立がん研究センター ユニット長 白石航也
- ④絶対リスク評価、リスクモデリングによる高危険度群捕捉手法の確立  
国立がん研究センター 分野長 河野隆志  
国立がん研究センター ユニット長 白石航也  
国立がん研究センター 室長 島津太一  
国立がん研究センター 部長 片野田耕太

A. 研究目的

肺発がんリスクにおいて能動・受動喫煙と交互作用する遺伝子座を同定する。さらに国民に能動・受動喫煙に関する行動変容を促すためのエビデンスを得る。

B. 研究方法

本研究に必要な診療情報である年齢、性別、組織型情報の他に、喫煙歴（非喫煙、過去喫煙、現在喫煙）と喫煙量（1日の喫煙本数と喫煙期間）や受動喫煙の有無に関する診療情報の統合を行った。さらに各施設（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、16,103例の肺腺がん症例と151,656例の非がんコントロールに対して全ゲノム関連解析を実施した。層別化解析として、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。がん組織中で認められる体細胞変異シグネチャーを検出するため、女性非喫煙者肺腺がん症例133例（10歳代・30歳代に受動喫

煙を全く暴露されていない80例と10歳代・30歳代に受動喫煙を毎日暴露した53例）を抽出した。それらの症例由来凍結がん組織・非がん組織検体よりDNAを抽出し、全エクソシーケンセスを実施し、体細胞変異シグネチャー解析を実施した。

（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

全肺腺がんを対象とした全ゲノム関連解析の結果、複数個所に新規感受性遺伝子座を同定した。喫煙習慣と関連する遺伝子多型と肺発がんリスクとの関連は認められなかった。体細胞変異シグネチャー解析については、受動喫煙暴露群と非暴露群で比較したところ、有意差はないが、非暴露群で体細胞変異を検出し、喫煙との関連が報告されている体細胞シグネチャーが受動喫煙曝露群で高い傾向が認められた。

D. 考察

本研究を通して、肺がんリスクに関わる新規感受性遺伝子座を含む候補感受性遺伝子座を同定した。これらの遺伝的要因をもとに、コホート検体を用いたリスク評価を行い、高リスク群の同定に至った。また女性非喫煙者肺腺がん133例に対して全エクソシーケンセスを実施し、受動喫煙を受けている80例と受けていない53例での遺伝子変異の蓄積の度合いについて検討をし、がん組織中で認められる喫煙由来の体細胞変異シグネチャーが認められた。

E. 結論

本研究を通して、関連としては弱いものの遺伝的要因がコホート検体を用いることで、発がんリスクに寄与することが明らかとなった。能動喫煙者に比べて受動喫煙者で体細胞変異数が少ないことから、より詳細の検討を行うためにも、全ゲノムシーケンセス解析が必要であることが分かった。

F. 研究発表（論文・学会発表）

研究成果の刊行に関する一覧表を参照