

原因遺伝子・発症リスク・臨床的特徴の大規模解析、前立腺がんの「ゲノム医療」に貢献

理化学研究所（理研）、東京大学医科学研究所、栃木県立がんセンターゲノムセンター、国立がん研究センターの国際共同研究グループは、世界最大規模となる約 2 万人の DNA を解析して、日本人遺伝性前立腺がんの原因遺伝子・発症リスク・臨床的特徴について明らかにしました。

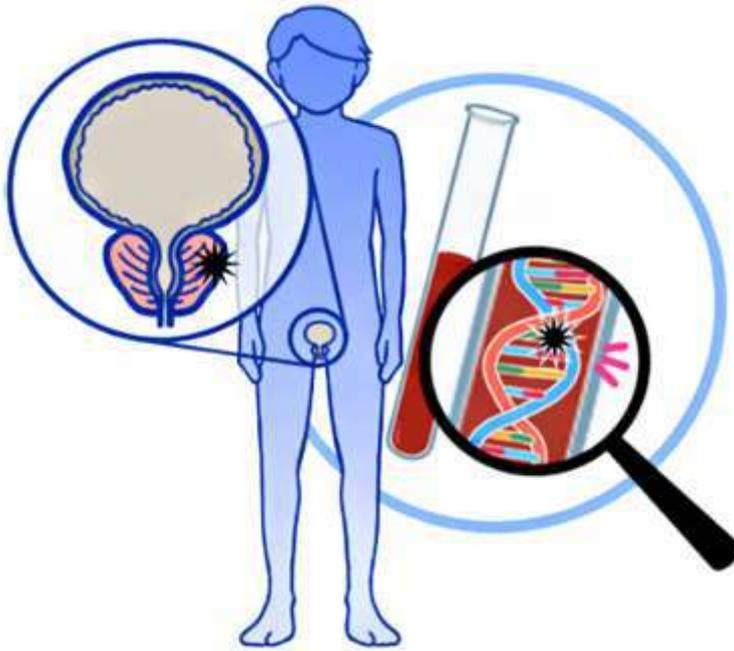


図1 前立腺がんのゲノム医療

前立腺がんは日本人男性で 4 番目に患者数の多いがんであり、乳がんなどと同様に、そのうち数%程度の患者は一つの病的バリエーション（個人間での 1 カ所のゲノム配列の違い）が発症の原因になると考えられています。しかし、前立腺がんは乳がんと異なり大規模なデータがほとんどなく、ゲノム情報を用いた医療の妨げになっていました。

本研究は、6 月 20 日に米国の科学雑誌『*Journal of the National Cancer Institute*』のオンライン版に掲載されました。

国際共同研究グループは、バイオバンク・ジャパンによって収集された前立腺がん患者（疾患群）7,636 人および対照群 12,366 人の DNA を、理研が独自に開発したゲノム解析手法を用いて、前立腺がんの原因として知られる 8 遺伝子について解析した結果、1,456 個の遺伝子バリエーションを同定しました。

同定された遺伝子バリエントを国際的データベース ClinVar で確認したところ、登録されていたのは 670 個 (46.0%) だけでした。また、そのうち 58 個は病的バリエント、216 個は病的バリエントではない遺伝子バリエント、残りの 396 個は判定が不能でした。そこで、1,456 個の遺伝子バリエントについて、一つ一つ病的バリエントか否かを調べました。その結果、最終的に ClinVar の結果と合わせて、今回同定した遺伝子バリエント 1,456 個中 136 個 (9.3%) が病的バリエントであると判定しました。

次に、遺伝子ごとに病的バリエントのアミノ酸の位置とその頻度を確認するために、ロリプロットを作成しました。その結果、多く (78.8%) の病的バリエントは 7,636 人の患者群の中で 1 人しか持っておらず、極めて頻度が低いことが分かりました。一方、10 人以上で共有する頻度が高い病的バリエントが、ATM 遺伝子では 1 個、BRCA2 遺伝子では 2 個、HOXB13 遺伝子では 1 個見つかりました (図 2)。このうち、ATM と HOXB13 で見つかった 2 個のバリエントは、これまで ClinVar に登録のない新しい病的バリエントでした。

● 機能欠失    ● 非同義置換    ● 同義置換

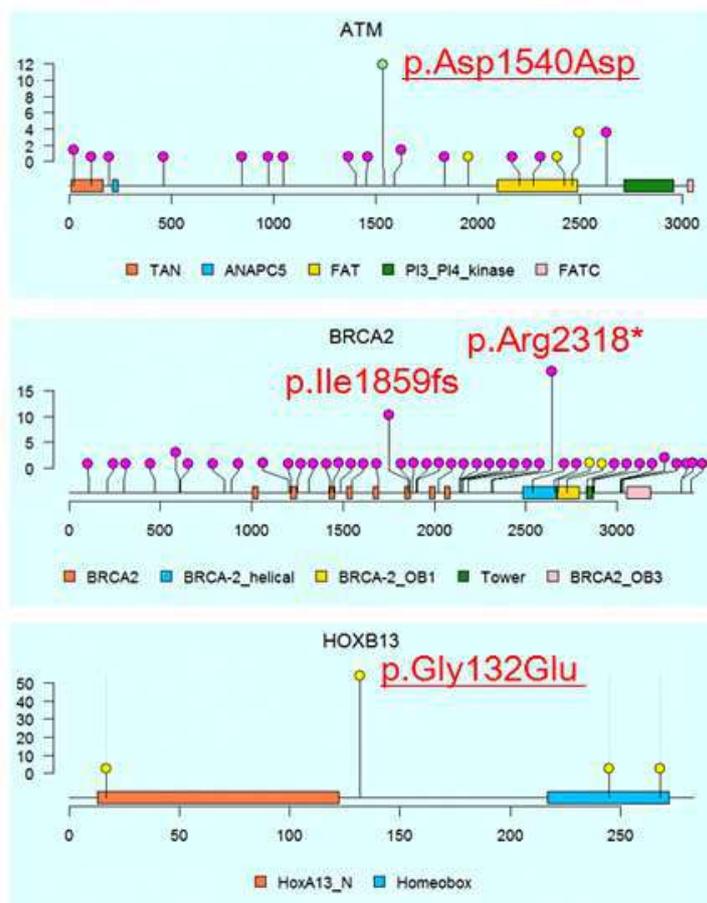


図 2 ATM、BRCA2、HOXB13 遺伝子に存在する病的バリエントの位置と保有人数

また、これら 136 個の病的バリエントを、疾患群・対照群それぞれがどのくらいの割合で持っているかを調べました。その結果、8 遺伝子全体では、疾患群の 2.9%、対照群の 0.8% が病的バリエントを持っており、病的バリエントを持つことで前立腺がんへのなりやすさが約 3.7 倍高まることが明らかになりました(表 1)。また遺伝子ごとでは、BRCA2、HOXB13、ATM の 3 遺伝子が前立腺がん発症に寄与していることが分かりました (表 1)。

遺伝子名	病的バリエント保有者の割合		P値	オッズレシオ (95% 信頼区間)
	疾患群	対照群		
BRCA2	1.1%	0.2%	$1.26 \times 10^{-16}$	5.65 (3.55 - 9.32)
HOXB13	0.8%	0.2%	$4.57 \times 10^{-11}$	4.73 (2.84 - 8.19)
ATM	0.5%	0.2%	$1.08 \times 10^{-4}$	2.86 (1.63 - 5.15)
BRCA1	0.2%	0.1%	0.06	2.27 (0.94 - 5.71)
CHEK2	0.2%	0.1%	0.06	2.43 (0.91 - 6.86)
PALB2	0.1%	0.0%	0.49	1.62 (0.30 - 8.70)
BRIP1	0.1%	0.1%	0.58	1.39 (0.39 - 4.83)
NBN	0.0%	0.0%	1.00	1.21 (0.18 - 7.18)
合計	2.9%	0.8%	$4.52 \times 10^{-29}$	3.66 (2.87 - 4.69)

表 1 本研究で明らかになった前立腺がん原因遺伝子別の病的バリエント保有者と発症リスク

2017 年の Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference の報告では、BRCA1 の前立腺がん発症への寄与は十分な根拠があるとされていましたが、本研究では疾患発症との関係は明確ではないことが分かりました。また、この報告や他の論文で示唆されている PALB2、BRIP1、NBN といった遺伝子に存在する病的バリエントが原因となって、前立腺がんを発症している患者はほとんどいませんでした。

次に、病的バリエント保有者がどのような臨床的特徴を持っているかを調べたところ、病的バリエント保有者は非保有者よりも前立腺がんと診断される年齢が 2 歳若いこと、喫煙歴や飲酒歴がある人が多いこと、また家族に乳がん、膵がん、肺がん、肝がん患者がいる割合が大きいこと、臨床症状も TNM 分類、グリソンスコア、PSA (前立腺特異抗原) などの項目が悪いことが明らかになりました (表 2)。

項目	病的バリエント 保有者	病的バリエント 非保有者	P値	オッズレシオ (95%信頼区間)
診断年齢 (平均±標準偏差)	69.0 ± 7.7	71.0 ± 6.9	3.33 × 10 <sup>-4</sup>	--
喫煙歴あり	77.0%	69.2%	0.02	1.48 (1.07 - 2.09)
飲酒歴あり	82.6%	69.8%	2.35 × 10 <sup>-5</sup>	2.05 (1.44 - 3.01)
前立腺がんの家族歴	8.2%	6.8%	0.41	1.23 (0.71 - 2.01)
乳がんの家族歴	11.9%	4.5%	1.10 × 10 <sup>-5</sup>	2.87 (1.80 - 4.40)
膵がんの家族歴	8.7%	3.2%	1.12 × 10 <sup>-4</sup>	2.92 (1.69 - 4.78)
肺がんの家族歴	12.3%	7.5%	0.01	1.73 (1.10 - 2.64)
肝がんの家族歴	7.8%	4.6%	0.03	1.75 (0.99 - 2.92)
TNM分類：T3/T4	33.6%	24.6%	0.03	1.56 (1.01 - 2.36)
TNM分類：M1	13.2%	7.7%	0.04	1.83 (0.95 - 3.28)
グリソンスコア8以上	41.0%	29.1%	0.002	1.70 (1.21 - 2.36)
治療前PSA最大値10以上	64.0%	54.1%	0.02	1.51 (1.04 - 2.19)

表 2 病的バリエント保有者の臨床的特徴

本研究成果は、前立腺がん患者一人一人に合った治療を行う「ゲノム医療」に貢献すると期待できます。

日文新聞发布全文 [http://www.riken.jp/pr/press/2019/20190717\\_1/](http://www.riken.jp/pr/press/2019/20190717_1/) )

文：JST 客观日本编辑部翻译整理