

非喫煙者に多く発生する EGFR 変異を持つ肺がん 遺伝子の個人差の積み重ねが危険因子となることを証明

2024 年 12 月 23 日

国立研究開発法人国立がん研究センター

愛知県がんセンター

国立大学法人東京大学医科学研究所

国立大学法人滋賀医科大学

国立大学法人東京科学大学

日本赤十字社医療センター

地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立がんセンター

国立大学法人秋田大学

国立大学法人信州大学

国立大学法人群馬大学

発表のポイント

- 肺がんの多くを占める肺腺がんの半数弱は、非喫煙者に発生し、その多くは EGFR 遺伝子の変異が発生要因となっています。
- 特に日本を含めたアジアの国では、EGFR 遺伝子の変異を原因として発生する肺腺がんが非喫煙者に多く発生することが知られており、非喫煙者での肺がん予防・早期発見のために、その詳細な解明が求められます。
- 本研究では、東アジアの非喫煙者女性の肺腺がん患者さん 998 例の遺伝子の個人差を調べ、EGFR 遺伝子変異を持つ肺腺がんへの罹りやすさと遺伝子の個人差の関わりを明らかにしました。
- 遺伝子の個人差の積み重ねにより、EGFR 変異を持つ肺腺がんへの罹りやすさは 8.6 倍高まることが分かりました。
- 今回の発見は、喫煙をしない方の肺がんの予防および早期発見に役立つと期待されます。

概要

国立研究開発法人国立がん研究センター（東京都中央区、理事長：中釜 斉）研究所ゲノム生物学研究分野 白石航也ユニット長、河野隆志分野長、愛知県がんセンター（愛知県名古屋市、総長：丹羽康正）がん予防研究分野 松尾恵太郎分野長など、全国 11 施設からなる共同研究グループは、国際共同研究により、EGFR という遺伝子の変異を原因として発生する肺腺がんの発生の危険要因を調べました。その結果、遺伝子多型^{（注 1）}と呼ばれる遺伝子の個人差の積み重ねにより、EGFR 変異を持つ肺腺がんへの罹りやすさは、8.6 倍高まることが分かりました。これらの結果は、タバコを吸わない方の肺がんの予防および早期発見に役立つと期待されます。

本研究成果は、2024 年 11 月 22 日付で、国際学術誌「*Journal of Thoracic Oncology*」に掲載されました。

背景

肺がんは日本では年間 12 万人が罹患し、がんにおいて最も死亡率が高く、約 7 万 6 千人の死亡原因となります。肺腺がんは最も多いタイプの肺がんで、半数弱は非喫煙者に発生することから、禁煙以外の予防法や早期発見の方法が強く求められています。特に、日本を含めたアジアの国では、*EGFR* という遺伝子の変異を原因として発生する肺腺がんが非喫煙者に多いことが知られており、なぜこのようながんがアジア人に多いのか、メカニズムの解明が期待されています。

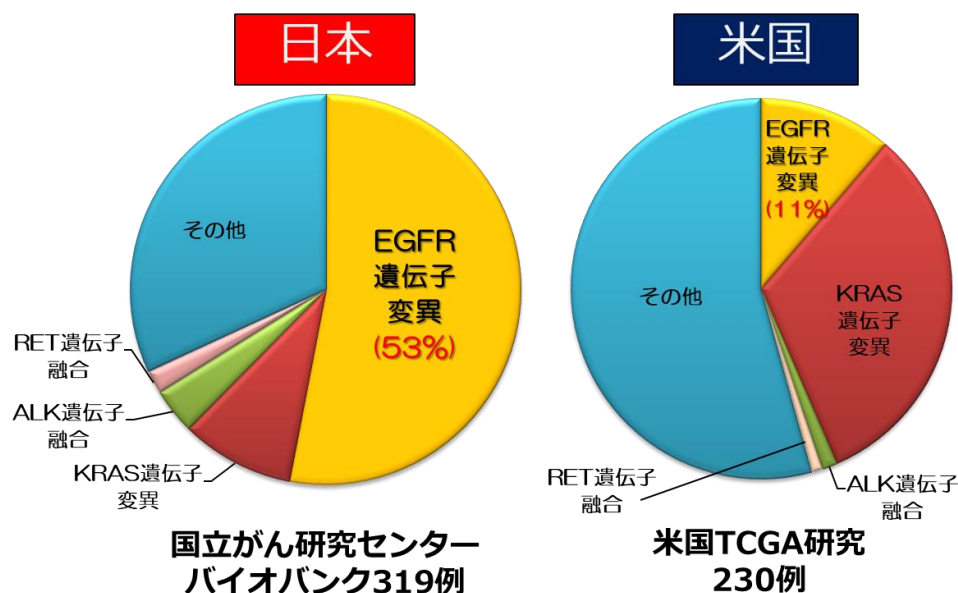


図 1 日本人と欧米人の肺腺がんでの *EGFR* 遺伝子^(注2)の変異

EGFR 遺伝子の変異は日本人の肺腺がんでは約半数にみられ、欧米人よりもはるかに頻度が高い。

出典: Saito M, Kohno T et al. Cancer Sci. 2016, 107(6):713-20. DOI: 10.1111/cas.12941.

これまでの研究で、*EGFR* 変異を持つ肺腺がんへの罹りやすさには、HLA クラス II 遺伝子やテロメア制御遺伝子などの個人差(遺伝子多型)が危険因子であることを明らかにしてきました(参考論文†1, †2, †3)。今回の研究では、遺伝子多型の積み重ねによる危険度を数値化し、どの程度、肺がんのリスクに影響しているかを調査しました。

* 2023 年 11 月 8 日プレスリリース

https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2023/1108/index.html

* 2016 年 8 月 9 日プレスリリース

https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2016/0809/index.html

研究方法

日本、台湾、中国、香港、シンガポール、韓国からなる東アジアの非喫煙者女性に発生した肺腺がんを研究の対象としました。患者さん 998 人と肺がん罹患していない非喫煙者女性 4,544 人について、全ゲノムにわたる遺伝子多型を明らかにし、遺伝子多型の積み重ねによる危険度をあらわすポリジェニックリスクスコア^(注 3)を算出しました。その際、EGFR 変異を持つ肺腺がんとは EGFR 変異を持たない肺腺がんとの間で差があるかを比較しました。なお、本研究は、アジア人女性の肺がんの原因解明を目指す国際共同研究 FLCCA (Female Lung Cancer Consortium in Asia) の一部として行われました。

研究結果

遺伝子多型の積み重ねによる危険度に基づいて集団を 4 等分し、最も危険度の低い 25% グループ (Q1) の危険度を 1 としたときに、他の 3 グループ (それぞれ 25%) の危険度が何倍上昇するかを算出しました。

その結果、遺伝子の個人差の積み重ねにより、EGFR 変異を持つ肺腺がんへの罹りやすさは 8.6 倍高まることが分かりました。一方で EGFR 変異を持たない肺腺がんへの罹りやすさは 3.5 倍にとどまりました。つまり、EGFR 変異を持つ肺腺がんの方が、EGFR 変異を持たない肺腺がんと比べて、より強く遺伝子多型の影響を受けて発症することが明らかになりました。

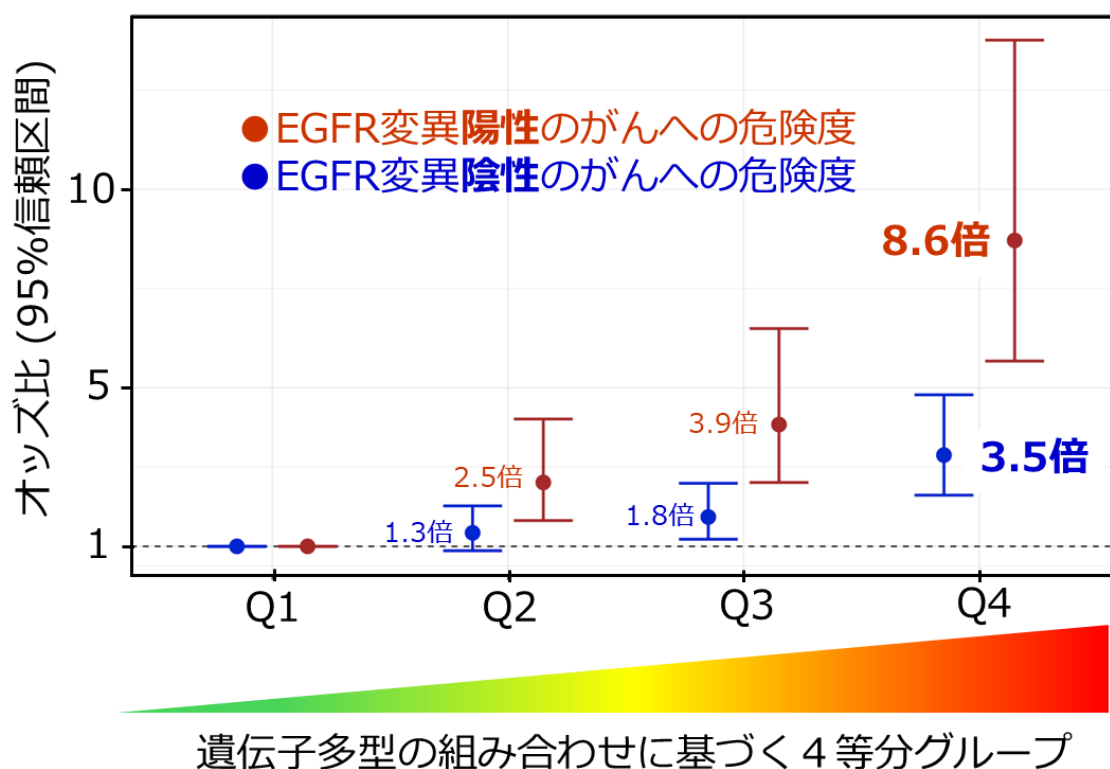


図 2: ポリジェニックスコアによる 4 グループ別の肺腺がん発症への危険度

最も危険度の低い Q1 グループの危険度を 1 としたときに、最も危険度の高い Q4 グループの危険度は、EGFR 変異を持つ肺腺がんに対しては 8.6 倍高まり (95% 信頼区間: 5.7-13.1, P 値=8.0×10⁻²²)、EGFR 変異を持たない肺腺がんに対しては 3.5 倍高まる (95% 信頼区間: 2.4-5.0, P 値=7.4×10⁻¹²)。EGFR 変異の有無による違いは統計学的に有意であった (異質性の P 値=3.7×10⁻³)。

展望

今回の研究によって、アジア人に多い *EGFR* 変異を持つ肺がんの罹りやすさは、遺伝子多型の積み重ねによって大きく影響を受けていることが明らかになりました。今回の研究では東アジア人として危険度を算出しましたが、今後は日本人としての危険度の算出も行なってまいります。このような遺伝子の情報をもとに、*EGFR* 変異陽性の肺がんに罹りやすい人（高危険群）を予測し、検診により早期発見できる可能性があると考えます。今回の研究成果をもとに、効果的な肺がんの早期発見手法を開発し、日本やアジアでの肺がん死亡の減少をめざしてまいります。

研究支援

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）革新的がん医療実用化研究事業（JP15ck0106096）・オーダーメイド医療実現化プロジェクト（バイオバンク・ジャパン）、国立がん研究センターバイオバンク、多目的コホート研究（JPHC 研究：国立がん研究センター研究開発費 23-A-31[特], 26-A-2, 29-A-4, and 2020-J-4）などの支援を受け行われました。

また、今回の研究に試料提供を頂きました肺がん患者さん、がんにかかっていない協力者の皆様に深く感謝いたします。

発表論文

雑誌名

Journal of Thoracic Oncology（オンライン版）

タイトル

Polygenic risk score and lung adenocarcinoma risk among never-smokers by *EGFR* mutation status-a brief report

掲載日

2024 年 11 月 22 日

DOI

10.1016/j.jtho.2024.11.019

URL

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086424024821?via%3Dihub>

発表者

国立研究開発法人国立がん研究センター

白石 航也（責任著者）、山地 太樹、岩崎 基、渡辺 俊一、松本 慎吾、谷田部 恭、坪井 正博、後藤 功一、河野 隆志（責任著者）

愛知県がんセンター

松尾 恵太郎(責任著者)

国立研究開発法人理化学研究所 生命医科学研究センター

久保 充明、桃沢 幸秀、鎌谷 洋一郎、高橋 篤

国立大学法人東京大学医科学研究所

醍醐 弥太郎

国立大学法人滋賀医科大学

醍醐 弥太郎

国立大学法人東京科学大学

本多 隆行

日本赤十字社医療センター

國頭 英夫

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター

宮城 洋平、中山 治彦

国立大学法人秋田大学

後藤 明輝、南谷 佳弘

国立大学法人信州大学

清水 公裕

国立大学法人群馬大学

田中 和美

参考文献

†1

Shiraishi K. et al., Association of variations in HLA class II and other loci with susceptibility to EGFR-mutated lung adenocarcinoma. Nat Commun. 2016; 7:12451.

†2

Shiraishi K. et al., Identification of telomere maintenance gene variations related to lung adenocarcinoma risk by genome-wide association and whole genome sequencing analyses. Cancer Commun (Lond). 2024; 44(2):287-293.

†3

Shi J. et al., Genome-wide association study of lung adenocarcinoma in East Asia and comparison with a European population. Nat Commun. 2023, 14:3043.

用語解説

（注 1）遺伝子多型

ヒトゲノムは約 30 億塩基対の DNA からなるが、血液型などその塩基配列には個人差がある。この違いのうち、集団内で 1%以上の頻度で認められるものを多型と呼ぶ。多型による塩基配列の違いがタンパク質の量または質の変化を引き起こし、体格、病気の罹りやすさ、医薬品への反応などの個人差をもたらす。これまでの研究で、免疫をつかさどる HLA クラス II 遺伝子やテロメアの制御を行う *TERT* 遺伝子などの個人差が *EGFR* 変異を持つ肺がんへの罹患における危険因子であることが明らかになっている。

（注 2）*EGFR* 遺伝子

EGFR 遺伝子は、必要に応じて上皮細胞の増殖を促す上皮成長因子受容体タンパク質をコードする遺伝子である。*EGFR* 遺伝子に変異が生じると、常に増殖を促すような異常な上皮成長因子受容体タンパク質が作られるようになる。その結果、肺の上皮細胞の増殖の制御が効かなくなり、細胞ががん化することが知られている。*EGFR* 変異が陽性の肺がんは、オシメルチニブなど、上皮成長因子受容体タンパク質の機能を阻害する抗がん剤に弱いため、治療に用いられている。

（注 3）ポリジェニックリスクスコア

各個人の持つ遺伝的なリスクの積み重なりをスコア化して、病気の発症を予測する手法。今回の研究では、肺腺がんへの危険因子となる遺伝子多型の積み重なり方によって、集団を 4 等分し、最も危険度の低い群の危険度を 1 としたときに、他の 3 群の危険度が何倍上昇するかを計算した。スコアを算出する際の各遺伝子多型の重み付けは、先行研究の結果から導出した（参考論文†3）。

報道関係者からのお問い合わせ先

<研究について>

国立研究開発法人国立がん研究センター

研究所ゲノム生物学研究分野 分野長 河野 隆志（こうの たかし）

https://www.ncc.go.jp/jp/ri/division/genome_biology/member/20151209115415.html

<機関窓口>

国立研究開発法人国立がん研究センター 企画戦略局 広報企画室

<https://www.ncc.go.jp/jp/index.html>

愛知県がんセンター 運用部 経営戦略課 企画・経営グループ

<https://cancer-c.pref.aichi.jp/>

国立大学法人東京大学医科学研究所 プロジェクトコーディネーター室(広報)

<https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/>

国立大学法人滋賀医科大学 総務企画課広報係

<https://www.shiga-med.ac.jp/>

国立大学法人東京科学大学 総務企画部 広報課

<https://www.tmd.ac.jp/>

日本赤十字社医療センター 総務部 総務課 広報係

<https://www.med.jrc.or.jp/>

神奈川県立病院機構 神奈川県立がんセンター 総務企画課

<https://kcch.kanagawa-pho.jp/>

国立大学法人秋田大学 広報課

<https://www.akita-u.ac.jp/honbu/index.html>

国立大学法人信州大学総務部総務課広報室

<https://www.shinshu-u.ac.jp/>

国立大学法人群馬大学昭和地区事務部総務課広報・保健学庶務係

<https://www.gunma-u.ac.jp/>