

PRESS RELEASE

2026年4月15日
理化学研究所、東京大学医科学研究所、秋田大学
日本医科大学、愛知県がんセンター

がんリスク遺伝子 *BRCA1/2* と 4 種のがんと関連を同定

— 甲状腺・膀胱・頭頸部・皮膚がんの個別化医療の発展の可能性 —

概要

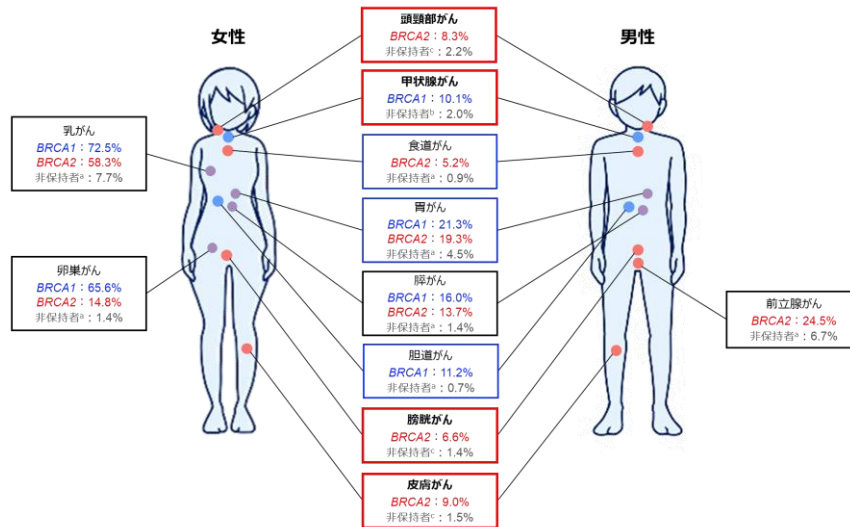
理化学研究所（理研）生命医科学研究センター基盤技術開発研究チームの笹川甫研究パートタイマー I（研究当時、現研修生、現秋田大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学講座大学院生）、桃沢幸秀チームディレクター（生命医科学研究センター副センター長）、東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センターシークエンス技術開発分野の松田浩一特任教授（同大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻クリニカルシークエンス分野教授）、秋田大学大学院医学系研究科医学専攻腎泌尿器科学講座の羽淵友則教授（研究当時）、日本医科大学先端医学研究所分子生物学部門の村上善則特命教授、愛知県がんセンターがん予防研究分野の松尾恵太郎分野長らの国際共同研究グループは、乳がんや卵巣がんの発症リスクを高めることで知られる *BRCA1* と *BRCA2* (*BRCA1/2*) 遺伝子における病的バリエーション^[1]が甲状腺がん、膀胱（ぼうこう）がん、頭頸部（とうけいぶ）がん、皮膚がんの発症リスクも上昇させることを明らかにしました。

本研究成果により、*BRCA1/2* 遺伝子のゲノム情報を用いたがん個別化医療がより幅広い形で進展することが期待されます。

今回、国際共同研究グループは *BRCA1/2* 遺伝子について、バイオバンク・ジャパン^[2]が保有している日本人集団におけるこれまで未解析である 9 種のがんについて、合計 4 万人以上を対象に、がん種横断的ゲノム解析を行いました。

本研究は、科学雑誌『*ESMO Open*』オンライン版（4月8日付）に掲載されました。

BRCA1およびBRCA2遺伝子における病的バリエーション保持者の85歳までの推定累積罹患リスク



黒枠は本研究発表時点において、ゲノム情報を用いた医療が保険医療の対象となっているがん種、青枠は2022年の研究 (Momozawa et al. JAMA Oncol 2022) で新たに関連を報告したがん種、赤枠は今回の研究で新たに関連を報告したがん種を示しています。累積罹患リスクは、すべてバイオバンク・ジャパンのデータをもとに算出した推定値であり、各個人の発症確率を直接示すものではありません。また、統計学的に有意な関連が報告されているがん種と遺伝子の組み合わせのみを示しています。そのため、記載がないがん種および遺伝子について、リスクがないことを意味するものではありません。病的バリエーション非保持者の定義については、^aBRCA1およびBRCA2の病的バリエーション非保持者、^bBRCA1の病的バリエーション非保持者、^cBRCA2の病的バリエーション非保持者と、研究ごとに異なります。

BRCA1/2 遺伝子における病的バリエーション保持者の 85 歳までの推定累積リスクの概要図

背景

がんは遺伝と環境の両要因により発症すると考えられていますが、一部のがんはゲノム配列上のたった 1 カ所の配列の違い（遺伝的バリエーション）により発症リスクが大きく上昇することが知られています。その代表的な原因遺伝子として BRCA1 と BRCA2 (BRCA1/2) があり、これらの遺伝子に病気の原因となる病的バリエーションが存在すると、乳がんや卵巣がんなどを発症しやすくなります。BRCA1/2 遺伝子に病的バリエーションを持つ乳がん患者と卵巣がん患者には、分子標的薬である PARP 阻害薬^[3]の治療効果が高いことが分かっており、この治療は保険適用となっています。さらにその適用は、前立腺がんや膵（すい）がんにも拡大しています。

2022 年に、桃沢チームディレクターらは BRCA1/2 遺伝子がこれらのがんに加えて、食道がん、胆道がん、胃がんの発症リスクと関連することを明らかにしました^{注 1)}。病的バリエーションに基づいて一人一人に適した治療を行うがん個別化医療において、保険適用範囲をさらに拡大させるためには、より多くのがん種における遺伝情報を明らかにすることが必要です。これは、治療選択肢が限られているまれながん種においても、さらなる治療戦略の発展につながります。

そこで、国際共同研究グループはバイオバンク・ジャパンが保有している DNA サンプルを用いて、新たに 9 種のがんについて、BRCA1/2 遺伝子のゲノム解析を行いました。

注 1) 2022 年 4 月 15 日プレスリリース「10 万人以上を対象とした BRCA1/2 遺伝子の 14 種のがんを横断的解析」
https://www.riken.jp/press/2022/20220415_1/index.html

研究手法と成果

国際共同研究グループは、膀胱がん、骨腫瘍、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、皮膚がん、精巣腫瘍、甲状腺がん、尿管がんにおける計 42,331 人（症例群 3,489 人、対照群 38,842 人）について、*BRCA1* と *BRCA2* (*BRCA1/2*) 遺伝子のゲノム解析を行いました。

理研が独自に開発したターゲットシーケンス法^[4]を用いて、*BRCA1/2* 遺伝子のタンパク質への翻訳に影響が大きいとされる翻訳領域およびその周辺 2 塩基の合計 16,111 塩基の配列を、42,331 人について調べました。その結果、41,742 人（約 98.6%）の十分なシーケンスデータが取得でき、994 個の遺伝的バリエーションを同定しました。さらに、世界標準とされる ENIGMA コンソーシアム^[5]における基準を用いて、これらの遺伝的バリエーションから 105 個の病的バリエーションを同定しました。ほとんどの病的バリエーションは、タンパク質合成がその変異箇所ですべて停止することなどで機能が低下する機能欠失バリエーションでした。

病的バリエーションの保持率について症例群と対照群を比較することで、どのがんになりやすいかの「疾患リスク」を計算することができます。統計学的な検定を行った結果（表 1）、*BRCA1* 遺伝子の病的バリエーションと有意な関連を示したがんは、甲状腺がんでした。また、*BRCA2* 遺伝子の病的バリエーションと有意な関連を示したがんは、膀胱がん、頭頸部がん、皮膚がんでした。

がん種	<i>BRCA1</i>				<i>BRCA2</i>			
	病的バリエーション保持者数 (%)		オッズ比 (95% 信頼区間)	P値	病的バリエーション保持者 (%)		オッズ比 (95% 信頼区間)	P値
	症例群	対照群			症例群	対照群		
膀胱がん	3 (0.27)	58 (0.15)	1.58 (0.49-5.11)	0.45	13 (1.15)	103 (0.27)	4.67 (2.57-8.47)	4.27×10⁻⁷
骨腫瘍	0 (0.00)	58 (0.15)	-	-	1 (1.27)	103 (0.27)	4.77 (0.66-34.72)	0.12
脳腫瘍	1 (0.50)	58 (0.15)	3.26 (0.45-23.75)	0.27	1 (0.50)	103 (0.27)	2.04 (0.28-14.69)	0.48
頭頸部がん	1 (0.11)	58 (0.15)	0.64 (0.09-4.65)	0.66	10 (1.12)	103 (0.27)	3.89 (2.01-7.53)	5.74×10⁻⁵
肉腫	0 (0.00)	58 (0.15)	-	-	0 (0.00)	103 (0.27)	-	-
皮膚がん	2 (0.60)	58 (0.15)	3.92 (0.95-16.23)	0.06	5 (1.51)	103 (0.27)	6.13 (2.47-15.24)	9.44×10⁻⁵
精巣腫瘍	0 (0.00)	40 (0.19)	-	-	0 (0.00)	67 (0.31)	-	-
甲状腺がん	5 (0.68)	58 (0.15)	5.25 (2.06-13.38)	5.22×10⁻⁴	5 (0.68)	103 (0.27)	3.04 (1.23-7.55)	0.02
尿管がん	0 (0.00)	58 (0.15)	-	-	1 (1.75)	103 (0.27)	7.27 (0.99-53.41)	0.05

表 1 *BRCA1/2* 遺伝子におけるがん種別の病的バリエーション保持者数と疾患リスク

各がん種における病的バリエーション保持者数 (%)、対照群と比較することで算出される疾患リスク（オッズ比：「ある事象の起こりやすさ」を表す）、その 95%信頼区間、P 値（偶然にそのようなことが起こる確率）を示す。P<0.05 のものは太字で示し、本研究における P 値の基準 (P=2.78×10⁻³) を下回ったがん種には、さらに下線も示した。また、サンプル数不足により計算できなかったがん種は、ハイフン (-) で示した。*BRCA1* 遺伝子では甲状腺がんが、*BRCA2* 遺伝子では膀胱がんと頭頸部がんと皮膚がんが関連することが分かった。さらに、P<0.05 では *BRCA2* 遺伝子で甲状腺がんとの関連が認められた。

発症リスクに性別による違いがあるとされている甲状腺がんや膀胱がん、頭頸部がんについて、性別ごとに疾患リスクを算出しました（図 1）。膀胱がんには

においては、女性で 23.6 倍（95%信頼区間 9.8~57.2）、男性で 2.4 倍（95%信頼区間 1.0~5.5）と男女間の差について統計学的に有意な違いを認めました（ $P=2.15 \times 10^{-4}$ ）。

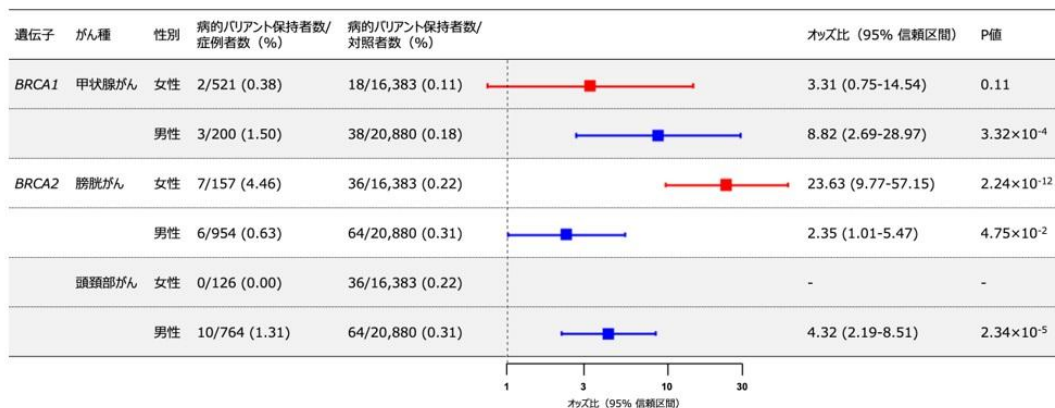


図 1 甲状腺がん、膀胱がん、頭頸部がんにおける性別ごとのオッズ比

本研究で *BRCA1/2* 遺伝子と関連を認めたがん種のうち、発症リスクに性別による違いがあるとされているがん種について性別ごとに疾患リスクを算出した。また、サンプル数不足により計算できなかったがん種は、ハイフン（-）で示した。膀胱がんにおいては、女性で 23.6 倍（95%信頼区間 9.8~57.2）、男性で 2.4 倍（95%信頼区間 1.0~5.5）と男女間の差について統計学的に有意な違いを認めた（ $P=2.15 \times 10^{-4}$ ）。

何歳までにどのくらいの確率でがんを発症する可能性があるかを示す累積リスク⁶⁾は、実際の診療において、非常に重要な情報です。そこで、国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録）を基に、本研究で新たに関連を同定した甲状腺がん、膀胱がん、頭頸部がん、皮膚がんについて 85 歳までの累積リスクを算出しました。

BRCA1/2 遺伝子に病的バリエントを持たない場合の累積リスクは、5%未満でした。*BRCA1* 遺伝子に病的バリエントを持つ場合の累積リスクは、甲状腺がんが 10.1%でした（図 2A）。*BRCA2* 遺伝子に病的バリエントを持つ場合の累積リスクは、膀胱がんが 6.6%、頭頸部がんが 8.3%（図 2B）、皮膚がんが 9.0%（図 2C）でした。

また、膀胱がんの性別ごとの累積リスクは、女性で 12.8%（図 2D）、男性で 5.6%（図 2E）でした。

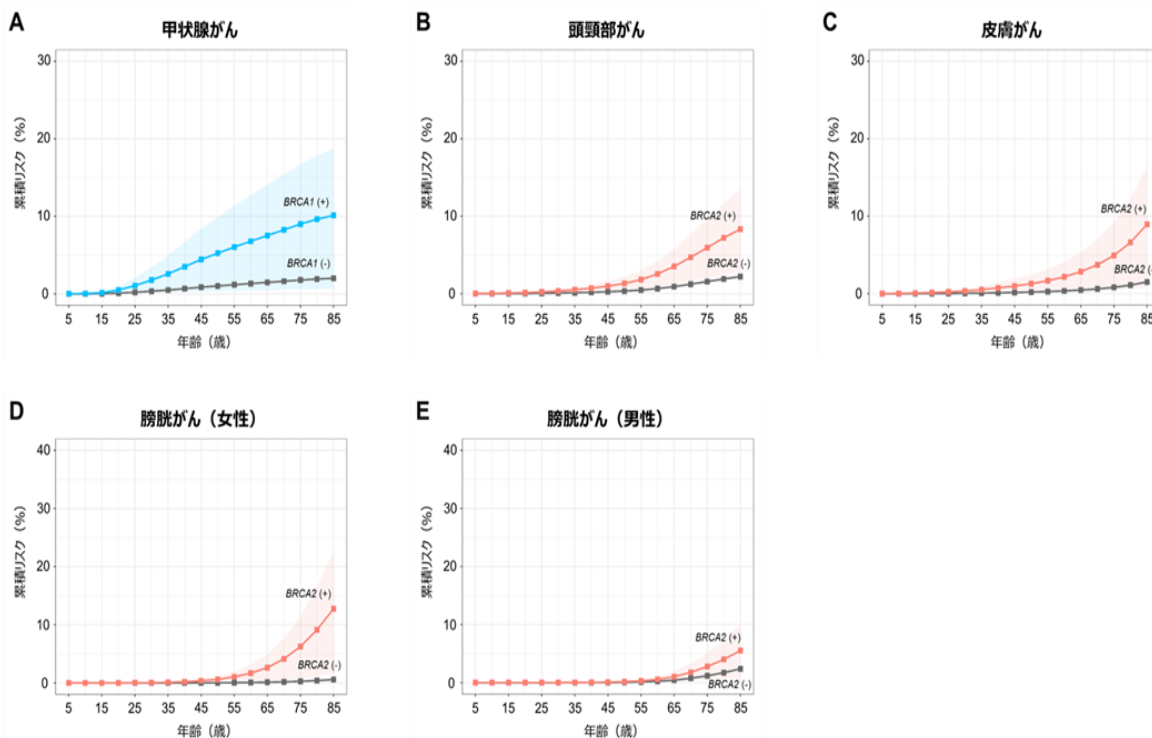


図2 *BRCA1/2* 遺伝子の病的バリエーションとの関連を認められた4種のがんの累積リスク

本研究で *BRCA1/2* 遺伝子の病的バリエーションと関連が認められたがん種について、各年齢までに発症するリスクを示した。*BRCA1* (-) は *BRCA1* 遺伝子に病的バリエーションを持たない人（灰色線）、*BRCA2* (-) は *BRCA2* 遺伝子に病的バリエーションを持たない人（灰色線）、*BRCA1* (+) は *BRCA1* 遺伝子に病的バリエーションを持つ人（青線）、*BRCA2* (+) は *BRCA2* 遺伝子に病的バリエーションを持つ人（赤線）を示す。

今後の期待

本研究では、9種のがんについて、*BRCA1/2* 遺伝子のゲノム解析を行いました。今回の研究成果により、*BRCA1* 遺伝子の病的バリエーションが甲状腺がん、*BRCA2* 遺伝子の病的バリエーションが膀胱がん、頭頸部がん、皮膚がんの発症と関連していることが新たに明らかになりました。

本研究成果は、これらのがん種に対する PARP 阻害薬の適用拡大につながるような重要なエビデンスとなり、今後このようなデータが蓄積されることで、個別化医療のさらなる発展が期待されます。

患者・市民の皆さまへ

我々の研究では、*BRCA1/2* 遺伝子の病的バリエーションが乳がん、卵巣がん、前立腺がん、膵がんの4種のがんに加えて、胃がん、食道がん、胆道がんの3種のがんの発症リスクとの関連を2022年に明らかにしました。本研究は、これまで解析されていなかった9種のがんを対象に新たに解析を行い、甲状腺がん、膀胱がん、頭頸部がん、皮膚がんの発症リスクとの関連も明らかにしました。

これらの結果は、バイオバンク・ジャパンにより収集された方々のデータを統

計的に解析したものであるため、本結果だけを根拠に、これらのがん種^{注2)}に対して新たに積極的なスクリーニング（サーベイランス、定期検査）やその他の治療などを行うことを推奨するものではありません。今後は、「どの方を対象に」、「どのタイミングで」、「どのような検査や治療が適切なのか」といった、より良質かつ適切な個別化医療について研究データを積み重ねるとともに、慎重に議論していく必要があります。

また、遺伝性乳がん卵巣がん症候群におけるがん未発症で家族歴のある方を対象とした遺伝学的検査やそれに伴う医学的管理が、2026年度の診療報酬改定において保険適用となる見込みです。これにより、将来の発症リスクを予測し、適切なスクリーニングや経過観察および医療提供体制の強化が期待されるとともに、本研究の成果も、このようなリスクに応じた適切な医療の実現に向けた基盤として、患者さんや一般の方々の健康に貢献するものと考えられます。

注2) 各がん種についての情報は、以下のがん情報サービスリンクより参照してください。
<https://ganjoho.jp/public/cancer/index.html>

謝辞

本プレスリリースは、特定非営利活動法人クラヴィスアルクスの太宰牧子理事長、東京大学大学院新領域創成科学研究科の永井亜貴子特任助教、東京大学医学研究所の河田純一特任研究員、理研生命医科学研究センター生命医科学倫理とコ・デザイン研究チームの佐藤桃子特別研究員、武藤香織チームディレクター（東京大学医学研究所教授）からいただいたご意見も踏まえて作成いたしました。研究成果の適切な発信にご協力いただきましたことに、心より感謝申し上げます。

論文情報

<タイトル>

BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants increase the risk of four less common cancer types

<著者名>

Hajime Sasagawa, Mikiko Endo, Yusuke Iwasaki, Yoshiaki Usui, Yuriko N. Koyanagi, Giovanni Innella, Johanna Hadler, Michael T. Parsons, Kazuyuki Numakura, Yoichiro Kamatani, Yoshinori Murakami, Keitaro Matsuo, Koichi Matsuda, Amanda B. Spurdle, Tomonori Habuchi, Yukihide Momozawa

<雑誌>

ESMO Open

<DOI>

10.1016/j.esmoop.2026.106900

<URL>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2059702926008422?via%3Dihub>

補足説明

[1] 病的バリエーション

遺伝子の塩基配列の違いを指す遺伝的バリエーションのうち疾患発症の原因となるものを病的バリエーションという。

[2] バイオバンク・ジャパン

日本全国の約 27 万人から提供を受けた、世界最大級の疾患バイオバンク。オーダーメイド医療の実現プログラムを通じて実施され、ゲノム DNA や血清サンプルを臨床情報と共に収集し、研究者へ提供している。2003 年から東京大学医科学研究所内に設置されている。

[3] PARP 阻害薬

DNA の相同組換え修復機構が機能していないがん細胞に、特異的に細胞死を誘導する新しい分子標的薬のこと。PARP は Poly (ADP-ribose) polymerase の略。

[4] ターゲットシーケンス法

全ゲノム領域のうち標的ゲノム領域のみを解析する方法。多くの場合は標的遺伝子を選定して領域を設定するが、ある疾患領域に関連する全ての遺伝子を解析するなど、疾患に関連するイントロン領域や調節領域などの非翻訳領域も組み入れ、標的を拡大して解析する場合もある。

[5] ENIGMA コンソーシアム

主に BRCA1/BRCA2 遺伝的バリエーションを解析・評価する国際コンソーシアム。ENIGMA は Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles の略。

[6] 累積リスク

属する集団がある年齢までにある病気に罹患(りかん)する確率をいう。本研究では、国立がん研究センターのウェブサイト「がん情報サービス」の 2019 年における日本の年齢階級別のがん罹患率と年齢階級別の人口割合 (https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html#a14) と今回の解析結果を基に算出している。

国際共同研究グループ

理化学研究所 生命医科学研究センター 基盤技術開発研究チーム
チームディレクター 桃沢幸秀 (モモザワ・ユキヒデ)
(生命医科学研究センター 副センター長)
研究パートタイマー I (研究当時、現 研修生)
笹川 甫 (ササガワ・ハジメ)
(現 秋田大学 大学院医学系研究科 腎泌尿器科学講座 大学院生)
基礎科学特別研究員 (研究当時、現 客員研究員)
碓井喜明 (ウスイ・ヨシアキ)
上級テクニカルスタッフ (研究当時) 岩崎雄介 (イワサキ・ユウスケ)

- | | |
|--|---|
| テクニカルスタッフ I
東京大学
大学院新領域創成科学研究科
教授
医科学研究所 附属ヒトゲノム解析センター
特任教授
(同大学 大学院新領域創成科学研究科
クリニカルシーケンス分野 教授) | 遠藤ミキ子 (エンドウ・ミキコ)
メディカル情報生命専攻 複雑形質ゲノム解析分野
鎌谷洋一郎 (カマタニ・ヨウイチロウ)
シークエンス技術開発分野
松田浩一 (マツダ・コウイチ)
メディカル情報生命専攻
教授) |
| 秋田大学 大学院医学系研究科
教授 (研究当時)
(現 大阪赤十字病院 院長)
講師 (研究当時)
(現 旭川医科大学 腎泌尿器外科学講座 教授) | 医学専攻 腎泌尿器科学講座
羽渕友則 (ハブチ・トモノリ)
(ヌマクラ・カズユキ) |
| 日本医科大学 先端医学研究所
特命教授 | 分子生物学部門
村上善則 (ムラカミ・ヨシノリ) |
| 愛知県がんセンター がん予防研究分野
分野長
主任研究員 | 松尾恵太郎 (マツオ・ケイタロウ)
小柳友理子 (コヤナギ・ユリコ) |
| QIMR ベルクホーファー医学研究所 (オーストラリア)
遺伝学・ポピュレーションヘルス分野
グループリーダー
ラボマネージャー
研究アシスタント
研究員 | (オーストラリア)
アマンダ・B・スパードル
(Amanda B. Spurdle)
マイケル・T・パーソンズ
(Michael T. Parsons)
ヨハンナ・ハドラー (Johanna Hadler)
ジョバンニ・イネッラ (Giovanni Innella) |

研究支援

本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) ゲノム創薬基盤推進研究事業「乳がん・大腸がん・膵がんに対する適切な薬剤投与を可能にする大規模データ基盤の構築 (研究代表者: 桃沢幸秀)」、同革新的がん医療実用化研究事業「23 がん種 14 万人を用いた遺伝・環境・生活習慣を統合した各個人の疾患リスクの推定 (研究代表者: 桃沢幸秀)」、同ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム「利活用を目的とした日本疾患バイオバンクの運営・管理 (研究代表者: 松田浩一)」、NHMRC Investigator Fellowship (Amanda B. Spurdle) の助成を受けて行われました。

発表者・機関窓口

<発表者> ※研究内容については発表者にお問い合わせください。

理化学研究所 生命医科学研究センター 基盤技術開発研究チーム

研究パートタイマーⅠ（研究当時、現研修生）

笹川 甫（ササガワ・ハジメ）

（現 秋田大学 大学院医学系研究科 腎泌尿器科学講座 大学院生）

チームディレクター 桃沢幸秀（モモザワ・ユキヒデ）

（生命医科学研究センター 副センター長）

東京大学医科学研究所 附属ヒトゲノム解析センター シークエンス技術開発分野

特任教授 松田浩一（マツダ・コウイチ）

（同大学 大学院新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻

クリニカルシークエンス分野 教授）

秋田大学 大学院医学系研究科 医学専攻 腎泌尿器科学講座

教授（研究当時） 羽瀨友則（ハブチ・トモノリ）

日本医科大学 先端医学研究所 分子生物学部門

特命教授 村上善則（ムラカミ・ヨシノリ）

愛知県がんセンター がん予防研究分野

分野長 松尾恵太郎（マツオ・ケイタロウ）

<機関窓口>

理化学研究所 広報部 報道担当

<https://www.riken.jp/>

東京大学医科学研究所 プロジェクトコーディネータ室（広報）

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

秋田大学 総務企画部 広報課

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

日本医科大学 先端医学研究所 事務室

<https://www.nms.ac.jp/iams/>

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/>