



東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO

2010年9月24日

独立行政法人理化学研究所
東京大学医科学研究所

肺がんの発症に関連する新たな遺伝子を発見

—肺がん発症に2つのがん関連遺伝子が関係することを解明—

本研究成果のポイント

- 日本人、韓国人の肺腺がん患者 2,098 人を対象にゲノムワイドな一塩基多型 (SNP) を解析。
- 東アジア地域の肺腺がん発症に関連する 1 つの遺伝子多型と、欧米と東アジアの肺腺がん発症に共通して関連する 1 つの遺伝子多型を発見。
- 発見した 2 つの遺伝子多型による肺腺がんの発症リスクは、それぞれ 1.27 倍と 1.31 倍。2 つの遺伝子多型を同時に持つ場合の肺腺がん発症リスクは 4.26 倍。
- 東アジア地域の肺腺がんの遺伝的素因を初めて解明。

独立行政法人理化学研究所 (野依良治理事長) と国立大学法人東京大学 (濱田純一総長) は、文部科学省が推進するオーダーメイド医療実現化プロジェクト^{*1} (中村祐輔プロジェクトリーダー) で実施した遺伝子の解析結果から、日本人と韓国人の肺腺がんの発症と関連がある2つの遺伝子の一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism: SNP)^{*2}を発見しました。これは、理研ゲノム医科学研究センター (鎌谷直之センター長) 多型解析技術開発チームの久保充明チームリーダー、東京大学医科学研究所の中村祐輔教授、滋賀医科大学医学部腫瘍内科の醍醐弥太郎教授 (前東京大学医科学研究所准教授)、韓国国立がんセンターとの共同研究による成果です。

肺がんは世界的に、がんの死亡の原因として最も頻度が高く、その発生率は東アジアおよび欧米諸国で増加しています。これまではゲノムワイド解析^{*3}による肺がんの遺伝素因の研究は、主に欧米人で行われてきましたが、日本や東アジア地域での体系的な研究結果はこれまで報告されていませんでした。

今回、研究グループは、日本人と韓国人の肺腺がん患者 2,098 人と一般集団 11,048 人のサンプルを用いて高速大量タイピングシステム^{*4}によりゲノムワイド解析を行い、肺腺がんの発症に関わる2つの遺伝子座位として *TERT* 遺伝子^{*5} および *TP63* 遺伝子^{*6} を発見しました。*TERT* 遺伝子のリスク多型を持つ人では、1.27 倍、*TP63* 遺伝子のリスク多型を持つ人では、1.31 倍、肺腺がんのリスクが高くなっており、さらに、2つのリスク多型を同時に持つ場合の肺腺がんのリスクは 4.26 倍であることが分かりました。

これらの結果は、*TP63* と *TERT* の遺伝子多型が肺腺がんの発症に強く関与することを示唆しており、肺がんの発症機構の解明につながるとともに、今後、肺腺がんの治療法や発症リスク診断法の開発に貢献するものと期待されます。

本研究成果は、米国の科学雑誌『*Nature Genetics*』に掲載されるのに先立ち、オンライン版 (9月26日付け: 日本時間9月27日) に掲載されます。

1. 背景

肺がんは世界的に、がんの死亡原因として最も頻度が高く、その発生率は東アジアおよび欧米諸国で増加しています。肺がんは、壮年期に好発し早期発見が困難なこと、根治的手術による治療後も高率に再発し予後が不良であることから、より分子病態に基づいた発症予防と早期診断、そして画期的な新規治療法の開発が必要とされています。これまでは、ゲノムワイド解析による肺がん発症の遺伝素因の研究は、主に欧米諸国の肺がんで行われてきました。

2. 研究成果と手法

研究グループは、肺がんの約50%以上を占め、最も頻度の多い組織型である肺腺がんのリスクとなる遺伝的要因を日本や東アジア地域の肺がんでは体系的に検出するために、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）で収集した日本人の肺腺がん集団について高速大量タイピングシステムによるゲノムワイド関連研究を行い、次いで2つの独立した日本人（バイオバンクジャパン）および韓国人（韓国国立がんセンター）集団で追試研究を行いました。合計2,098人の肺腺がん患者群と11,048人のがん罹患していない対照群を用いた解析により、肺腺がんの発症にかかわる2つの遺伝子座位として、*TERT*（オッズ比^{*7} = 1.27）および*TP63*（*p63*: オッズ比 = 1.31）を発見しました。*TERT* 遺伝子のリスク多型は、欧米諸国の肺腺がん発症と関連することが報告されており、欧米諸国と東アジアの肺腺がんにも共通して関連する遺伝子多型と考えられました。*TP63* 遺伝子のリスク多型は、今回初めて肺腺がんの発症と関連することが発見されました。また2つの遺伝子多型を同時に持つ場合の肺腺がんの発症リスク（オッズ比）は4.26倍でした。

TERT 遺伝子から作られる蛋白質は、テロメアと呼ばれる染色体末端の反復配列を伸ばす酵素であり、がん細胞などで活性化して細胞の不死化に関与することが知られています。一方、*TP63* 遺伝子は、がん抑制遺伝子 *TP53* (*p53*) と構造的に類似した蛋白質を作る遺伝子で、そのがん抑制遺伝子としての機能が示されています。

3. 今後の期待

今回の発見により、がん抑制遺伝子である *TP63* とがん細胞の生存に重要な遺伝子である *TERT* の遺伝的な個人差が、肺腺がんの発症に強くかかわっていることが明らかとなりました。このような遺伝素因の解明が肺がんの発症のしくみを詳細に解明する上で重要であり、今後、これらの遺伝子が、肺がん発症機構の各段階においてどのような役割を担っているのかを調べることで、新しい治療法や診断法の開発による肺がんの個別化医療の実現に貢献するものと期待されます。

<報道担当・問い合わせ先>

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所

横浜研究推進部 企画課

TEL : 045-503-9117 FAX : 045-503-9113

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室 報道担当

TEL : 048-467-9272 FAX : 048-462-4715

<補足説明>

※1 オーダーメイド医療実現化プロジェクト

文部科学省リーディングプロジェクトとして2003年から開始されている。東京大学医科学研究所に設置されているバイオバンクジャパンに収集されたDNAや血清試料、臨床情報を解析し、遺伝子の違いに基づき病気や薬の副作用の原因などを明らかにして、新しい治療法や診断法を開発するためのプロジェクトで、理研ゲノム医科学研究センターは中核機関として遺伝子解析の中心的な役割を果たしている。
<http://biobankjp.org/>

※2 一塩基多型 (SNP: Single Nucleotide Polymorphism)

ヒトゲノムは約30億塩基対からなるとされているが、個々人を比較するとその塩基配列には違いがある。この塩基配列の違いのうち、集団内で1%以上の頻度で認められるものを多型と呼ぶ。遺伝子多型は遺伝的な個人差を知る手がかりとなるが、最も数が多いのは一塩基の違いであるSNPである。多型による塩基配列の違いが遺伝子産物であるタンパク質の量的または質的变化を引き起こし、病気のかかりやすさや医薬品への反応の個人差をもたらす。

※3 ゲノムワイド解析

遺伝子多型を用いて疾患と関連する遺伝子を見つける方法の1つ。ある疾患の患者(ケース)とその疾患にかかっていない被験者(コントロール)の間で、多型の頻度に差があるかどうかを統計的に検定して調べる。ゲノムワイド解析では、ヒトゲノム全体を網羅するような50~100万カ所のSNPを用いて、ゲノム全体から疾患と関連する領域・遺伝子を同定する。

※4 高速大量タイピングシステム

遺伝子型の決定(ジェノタイピング)を高速、かつ大量に行うシステム。現在、理研ゲノム医科学研究センターでは、イルミナ社のインフィニウム法と理研が独自に開発したマルチプレックスPCRを併用したインバーダー法の2つのタイピングシステムを用いてゲノムワイド解析を行っている。

※5 TERT遺伝子

真核生物の染色体末端(テロメア)の特異的反復配列を伸長させる酵素であるテロメラーゼを構成する逆転写酵素をコードする遺伝子。テロメラーゼは、生殖細胞やがん細胞などで機能の亢進が認められている。

※6 TP63遺伝子 (p63)

がん抑制遺伝子 TP53 (p53とも呼ばれる)と相同性をもつファミリー蛋白質をコードする遺伝子で、そのがん抑制遺伝子としての可能性が示唆されているが、転写産物のバリエーションが複数ありその多彩な機能の詳細は不明である。

※7 オッズ比

リスクの大きさの指標。基準とするものに対して、罹患するリスクが何倍に上がるかを示す。