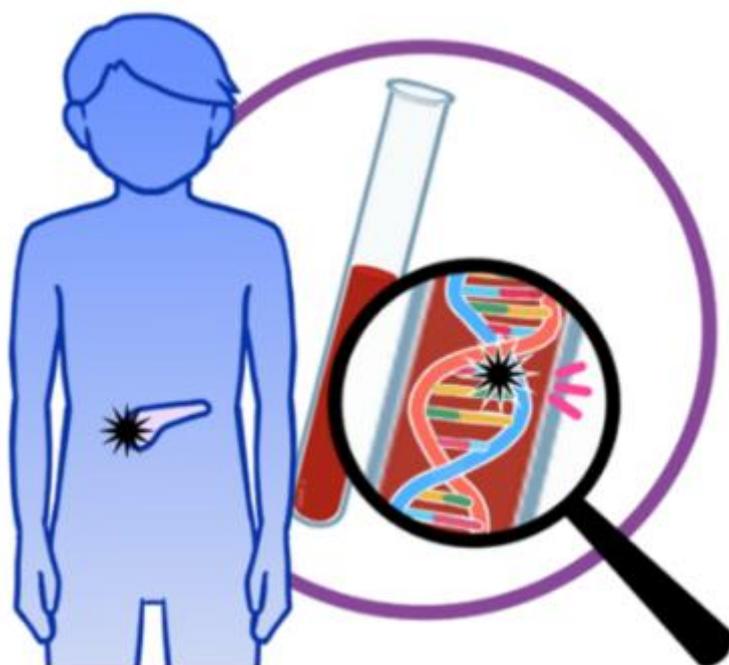


膵がんの「ゲノム医療」、日本人での原因遺伝子・発症リスク・臨床的特徴の大

規模解析

理化学研究所（理研）生命医科学研究センターの水上圭二郎研究員、桃沢幸秀チームリーダー、東京大学医科学研究所人癌病因遺伝子分野の村上善則教授、東京大学大学院新領域創成科学研究科の鎌谷洋一郎教授、国立がん研究センター遺伝子診療部門の吉田輝彦部門長、栃木県立がんセンターの菅野康吉ゲノムセンター長らの国際共同研究グループは、世界最大規模となる2万人以上のDNAを解析して、日本人遺伝性膵がんの原因遺伝子・発症リスク・臨床的特徴について明らかにしました。

本研究成果は、日本人の膵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。



膵がんのゲノム医療

背景

膵がんは世界的に増加傾向にあるがんの一つであり、特に 5 年生存率は限局期に発見されても 42%と極めて低いという特徴があります。膵がん患者の約 10%は家族性膵がんであるといわれており、その発症には遺伝的素因が関与していることが知られています。

遺伝学的検査では、病気の遺伝的素因の一つである病的バリエントを同定します。がん患者を対象に遺伝学的検査を行うことで、適切な薬剤の選択や近親者への早期がんスクリーニングなどが可能になります。例えば近年、BRCA1 遺伝子または BRCA2 遺伝子の欠損膵がん患者では、PARP 阻害薬の一つであるオラパリブにより無増悪生存期間が延長するという臨床研究が報告されました。そのため、これらの薬剤の適用患者を選択する遺伝学的検査の重要性はますます高まっています。一方で、患者の経済的・心理的負担などの問題などから、検査対象患者を事前に絞り込むことも重要です。しかし、現状では膵がんにおける検査対象患者の有効な絞り込み基準は存在しないため、米国国立包括がんネットワーク（NCCN）のガイドラインでは、膵がんの全ての患者に対して膵がん関連遺伝子を検査することを推奨しています。しかし、膵がんではこれらのガイドラインの根拠となる大規模なゲノム解析の数が乳がんなどに比べて少なく、その対象人種も限られていました。

そこで、国際共同研究グループは、日本人の膵がんについて原因遺伝子や病的バリエントと関連する臨床情報を大規模なサンプルを用いて明らかにし、膵がんのゲノム医療につながるデータを生み出すと同時に、現在のガイドラインの日本人患者への適用性を調べました。

研究手法と成果

国際共同研究グループは、膵がんの NCCN ガイドラインにおける検査推奨 11 遺伝子を含む計 27 個の遺伝性腫瘍関連遺伝子について、理研が独自に開発したゲノム解析手法を用いて、バイオバンク・ジャパンによって収集された膵がん患者（疾患群）1,009 人の DNA を解析しました。その結果、3,610 個の遺伝子バリエントを同定しました。さらに、これらの遺伝子バリエント一つ一つを米国臨床遺伝・ゲノム学会（ACMG）が作成したガイドラインおよび国際的データベース ClinVar に基づいて病的バリエントか否かを分類したところ、205 個の遺伝子バリエントが病的バリエントであると判定されました。

これらの病的バリエントの遺伝子ごとの保有割合を疾患群のデータと大腸がんのゲノム解析において作成した対照群 23,780 人のデータで比較したところ、BRCA1/2、および ATM の 3 遺伝子が膀胱がん発症と関連することが統計学的に明らかとなりました。また、これらの 3 遺伝子において検出された病的バリエントのうち、79%のバリエントは疾患群において一人しか保有していませんでした（図 1）。特に ATM 遺伝子のスプライス部位[6]のバリエントの一つは単独で膀胱がんに関連することが認められました。膀胱がん患者の 5.1%は、これらの三つの遺伝子に病的バリエントを保有していました。

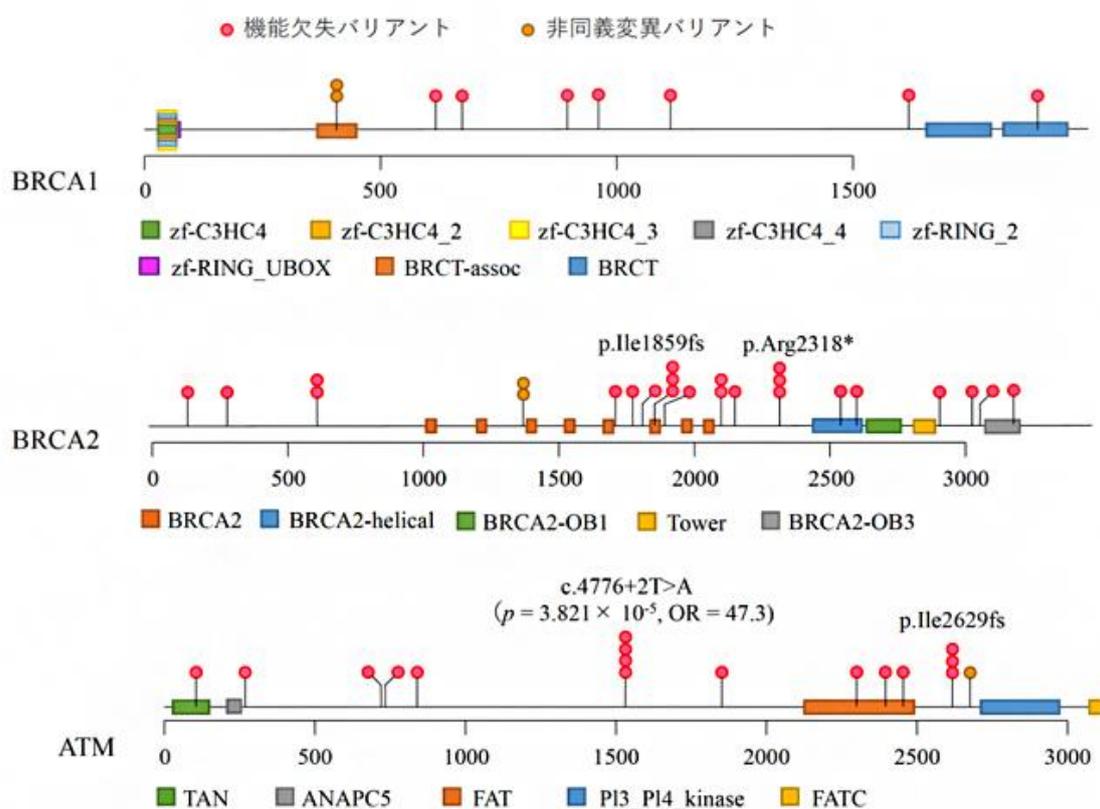


図 1 BRCA1/2 および ATM 遺伝子に存在する病的バリエントの位置と保有人数

次に、これら 3 遺伝子における病的バリエント保有者の臨床的な特徴を調べました。まず、病的バリエントの有無と膀胱がん発症後の生存期間の関係を調べたところ、病的バリエントの有無は生存期間に影響しないことが明らかになりました（図 2）。

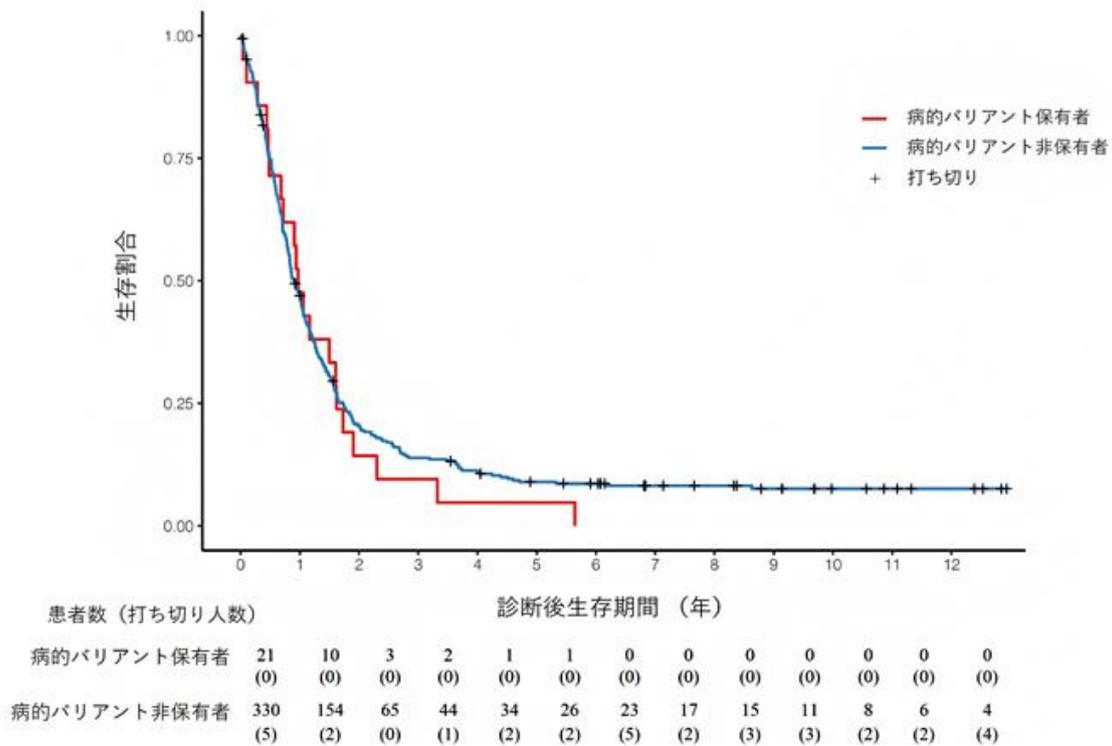


図 2 病的バリエント保有者の膵がん診断後生存期間の違い

また、診断年齢との関係を調べたところ、過去の桃沢幸秀チームリーダーらによる乳がんや前立腺がんの研究で見られたような、病的バリエント保有者は発症年齢が下がるといった傾向は認められませんでした。一方で、病的バリエント保有者は、胃がんや卵巣がんの家族歴を高頻度で保有しており、また重度なリンパ管侵襲[7]を示す傾向があることが明らかになりました。

このように、病的バリエント保有者特有の臨床的特徴を明らかにすることは、効率的に遺伝学的検査対象者を絞り込むために重要です。しかし、これまで明らかにされている膵がんの病的バリエント関連臨床情報は、本研究や海外の複数の数百人規模のゲノム研究間で一貫しておらず、依然として遺伝学的検査対象者を有効に絞り込むことは難しいと考えられました。

さらに、本研究では機械学習を用いて臨床情報から病的バリエント有無の予測が可能かを調べました。予測にはバイオバンクジャパンに登録されている臨床情報を使用しました。まず、機械学習を用いた予測が機能するかを調べるために、既にNCCNガイドラインにて遺伝学的検査対象者の選択基準が実用化されている乳がんにおいて、その精度を確認しました。その結果、NCCNガイドライン

と同程度の精度で、病的バリエーションの有無の予測が可能であることを確認できました（図 3A）。

そこで、同様の手法を用いて膵がんにて実施したところ、乳がんとは異なり、予測精度は極めて低いことが明らかとなりました（図 3B）。そのため、膵がんでは機械学習を用いても臨床情報に基づく遺伝学的検査対象者の絞り込みは困難であることが示されました。

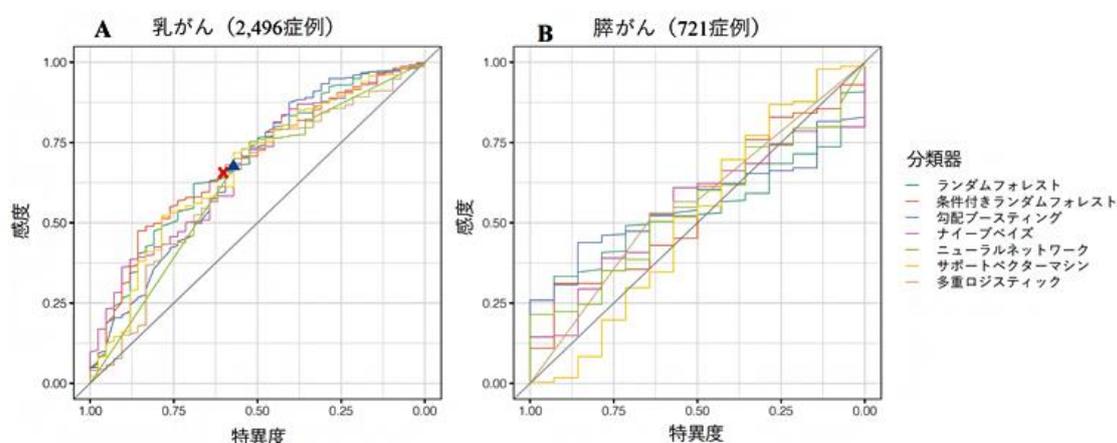


図 3 病的バリエーション保有状況を予測する機械学習の予測精度

本研究で得られた各バリエーションのサマリー情報は、バイオサイエンスデータベースセンター (NBDC) に登録されます。NBDC の許可を得れば、今後の研究に自由に使用できます。また、各病的バリエーションのサマリー情報は、日本の臨床ゲノム情報統合データベース (MGeND) にも登録される予定で、臨床現場における遺伝子バリエーションの解釈について重要な情報としての利用が期待されます。

論文情報

タイトル : Genetic characterization of pancreatic cancer patients and prediction of carrier status of germline pathogenic variants in cancer-predisposing genes

雑誌 : EBioMedicine

doi: [10.1016/j.ebiom.2020.103033](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103033)

日本語発表資料

https://www.riken.jp/press/2020/20201119_4/index.html

編訳 JST 客観日本編集部