

平成29年10月24日(火)
愛知県がんセンター運用部経営戦略室
担当 川津^{かわつ}・深谷^{ふかや}
電話 052-762-6111(代表) 内線 2520・2521
愛知県病院事業庁管理課総務グループ
担当 有川^{ありかわ}・河上^{かわかみ} 内線 5154・5153
電話 052-954-6306(ダイヤルイン)



大規模国際共同疫学研究により 乳がんリスクに関連する遺伝子を多数発見

愛知県がんセンターでは、がんの治療・予防法の開発のために研究しています。この度、ケンブリッジ大学等海外の研究機関と共同で大規模な遺伝子疫学研究を実施した結果、乳がんの予防に繋がる遺伝子領域を発見したのでお知らせします。

キーポイント

- ・乳がんリスクには環境要因のみならず、遺伝要因が強く影響を与えている。
- ・乳がんは他のがんと比べると比較的治療成績が良く、検診で早期に見つける事が大切であり、リスクと関係する遺伝子領域を見つけることは、検診の効率化につながる。
- ・愛知県がんセンターを含む世界規模の国際共同疫学研究において、乳がんリスクと関連がある遺伝子領域の探索が行われ、新たに65か所の遺伝子領域が乳がんリスクに関連していることが明らかとなった。
- ・エストロゲン受容体陰性の乳がんだけの解析では、さらに7か所の乳がんリスクに関する遺伝子領域が見つかった。
- ・新たな遺伝子領域は、個々人のリスクの評価への応用が期待されるのみならず、今後の乳がん発がんのメカニズムの解明・予防法の解明に繋がる事が期待される。

乳がんは現在日本で女性に12人に1人がかかると言われています。しかもかかる方が年々増えています。乳がんの予防は日本人にとっても重大な課題です。予防を考える上で、どういった人が乳がんにかかりやすいのか、という事を明らかにしていくことが重要です。乳がんリスクには環境要因の影響もありますが、遺伝要因が強く影響を与えている事が知られています。

乳がんに関する遺伝要因には、女優アンジェリーナ・ジョリーさんの予防的乳房切除術で有名になったBRCA1のような、まれではあるけれども、決定的な乳がんリスクを上げる遺伝要因と、まれではないが、乳がんに関連する遺伝子の機能を制御することで乳がんリスクを少し上げる遺伝要因(遺伝子多型)の二種類に大別されます。

本研究では、全世界で27万人を超える方を対象に、乳がんに関する遺伝子多型を探す全ゲノム関連解析研究を国際共同疫学研究として実施しました。その結果、これまで報告されていない72

か所の新しい乳がんリスクに関する遺伝子多型が集まった領域を発見しました。それらの遺伝子領域には、近くにある遺伝子の機能を制御する機能を持つものが認められました。新たに見つかった遺伝子領域に存在する遺伝子多型の情報と、これまでに見つかった遺伝子多型の情報を組み合わせると、特に乳がんのリスクが高い女性をあらかじめ予測できることが分かりました。この結果は、乳がん検診を、何歳から始めるか、あるいはどういった頻度を用いるか、あるいはどの検査法を用いるか、という事を、遺伝子多型で分類し、より乳がん検診を効率化することが可能である事を示唆しています。また新たに見つかった遺伝子領域から、乳がん発がんに繋がる将来の研究ターゲットを見つけることができました。

本研究は、愛知県がんセンター研究所・遺伝子医療研究部、中央病院・乳腺科部と、国立がん研究センター、ケンブリッジ大学、ハーバード大学等の大規模国際共同研究として行われました。研究論文は医学専門誌 *Nature* 並びに *Nature Genetics* に平成 29 年 10 月 24 日（日本時間）にオンライン版で公開されました。

【1】研究の背景

乳がんリスクには環境的な要因のみならず、遺伝子が関与している事が知られています。

乳がんリスクに関する遺伝子の個人差には、大きく二つのタイプが知られています。一つは、頻度が非常に低く、遺伝子から作られる物質が変わってしまう遺伝子変異と呼ばれるものです。いわゆる家族性・遺伝性乳がんの原因となっているものです。女優アンジェリーナ・ジョリーさんが予防的乳房切除術をした際に注目された BRCA1 遺伝子はその代表格です。もう一つの遺伝子の個人差のタイプは、頻度が高く、しかしながら、遺伝子から作られる物質は変わらない遺伝子多型と呼ばれるものです。

前者のタイプの遺伝子は、家系調査を含む遺伝子研究で発見されてきました。一方後者のタイプの遺伝子は、全ゲノム関連解析という大規模な疫学研究を通じて発見されています。乳がんに関する全ゲノム関連解析研究は、2007 年頃より個別研究グループからの報告として発表され始めたが、現在は大規模な国際共同疫学研究の枠組みで取り組まれています。本研究は、その最新の結果です。

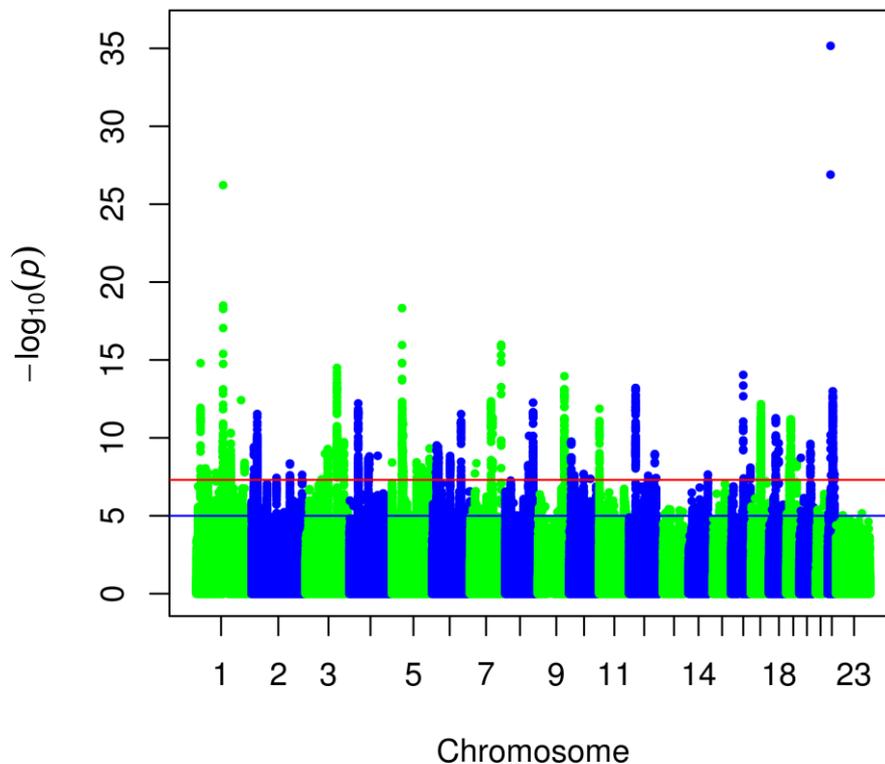
【2】研究内容

今回の研究は、ケンブリッジ大学、ハーバード大学をはじめ、世界の 300 を超える研究機関、500 名を超える研究者が関った世界規模な全ゲノム関連解析という疫学研究です。研究対象となった女性の人数は計 275,000 人、そのうち乳がんの方が 146,000 人にのぼります。

研究グループで開発したオンコアレイ (Oncoarray) という遺伝子多型アレル検査法を、これらの対象者の方に対して用い、乳がん患者さんと乳がんではない方との間で、遺伝子多型の頻度

が異なる場所を探したところ、これまで報告されていた 102 領域に加え、あらたに 65 個の遺伝子領域を見つけることが出来ました。またエストロゲン陰性の乳がんだけに絞った解析を行ったところ更に 7 か所の新たな遺伝子領域を見つけました。これらの新たな遺伝子領域は、近傍に存在する遺伝子の機能を制御することで乳がんリスクを上げている事が示されました。

また新たに見つかった遺伝子領域から、乳がん発がんに関わる将来の研究ターゲットを見つけることができました。下の図は人の染色体領域毎に、乳がんリスクとの関連の強い場所を探す統計解析結果を示すマンハッタンプロットという図ですが、基準（赤線）よりも高いところに位置する遺伝子多型が多数見つかったことを示します。



【3】用語解説

(1) 遺伝子多型・一塩基多型

遺伝子配列が個々人で異なることを、遺伝子の多型性と呼び、その異なる配列の事を遺伝子多型と呼びます。特に遺伝子配列の、塩基配列が 1 か所だけ異なるものを一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) と呼びます。代表的な一塩基多型の例として、ABO 血液型や、酒飲み酵素として有名なアルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) が挙げられます。

(2) 全ゲノム関連解析

人の遺伝子上に存在する遺伝子多型を同時に数十万～数百万個測定する遺伝子多型アレイ検査を、研究対象疾患にかかっている人とかかっている人を対象に実施し、両者の間で塩基配列の偏よっている場所を見つけ出す事で、リスクと関連する遺伝子領域を見つけ出す研究方法です。患者さんで多い遺伝子多型は、リスクを上げると判定します。逆に患者さんで少ない遺伝子多型はリスクを下げるという判定をします。

遺伝子多型による乳がんリスクの変動はそれほど大きなものではないため、非常にたくさんの人数を調べる必要があります。

【4】掲載論文

■ 題名①: Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci.

「乳がんリスクと関連する新たな 65 遺伝子座の発見」

②: Identification of ten variants associated with risk of
estrogen-receptor-negative breast cancer.

「エストロゲン受容体陰性の乳がんリスクと関連する新たな 10 遺伝子座の発見」

■ 著者名: 松尾恵太郎、伊藤秀美(愛知県がんセンター研究所遺伝子医療研究部)、
岩田広治(愛知県がんセンター中央病院乳腺科部)、他多数

■ 掲載誌: ① Nature (2017 年 10 月 24 日(日本時間)にオンライン速報版に掲載)

② Nature Genetics (2017 年 10 月 24 日(日本時間)にオンライン速報版に掲載)

【5】本研究に関する問合せ先

〒464-8681

愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1

愛知県がんセンター研究所 遺伝子医療研究部 松尾恵太郎

TEL: 052-762-6111 (内線 7080)

E-mail: kmatsuo@aichi-cc.jp