



アジア人における膵臓がん罹患リスクに関連する遺伝子多型の発見

国際共同研究

ハイライト

- 膵臓がんのなりやすさに関連する遺伝子 GP2 の遺伝子多型を、日本を中心とするアジア人を対象とした国際共同の全ゲノム関連解析研究にて発見した。
- GP2 遺伝子多型は東アジア人に存在し、欧米人では認められないことから、東アジア人における膵臓がんのなりやすさに重要な役割を果たしていると考えられる。
- GP2 遺伝子多型を導入した細胞株の遺伝子発現の検討から、膵臓がん組織でしばしば認められる K-ras 遺伝子変異による発現変化と同様の変化が認められた。GP2 遺伝子多型による違いは K-ras 遺伝子変異と同様のメカニズムで膵臓がんの罹り易さに関っている可能性が考えられる。
- 今後、GP2 遺伝子多型による発がんメカニズムのさらなる解明や、本邦における遺伝的背景を踏まえた膵臓がん予防への寄与が期待される。

愛知医科大学公衆衛生学教室 菊地正悟教授、林櫻松教授（特任）、名古屋大学大学院医学系研究科実社会情報健康医療学講座 中枘昌弘准教授、愛知県がんセンター研究所がん予防研究分野 松尾恵太郎分野長等の共同研究チームは、国内外の共同研究機関、研究グループと合同で膵臓がんリスクと関連する遺伝子を検討する大規模国際共同研究を実施し、新たにGP2遺伝子の多型が日本人を含むアジア人の膵臓がんのなりやすさに関連することを発見しました。

欧米では、膵臓がんリスクと関連する遺伝子を探索する大規模な「全ゲノム関連解析」研究が共同研究ベースで実施されてきましたが、アジアにおいては十分な検討がなされてきませんでした。この度、愛知医科大学、名古屋大学、愛知県がんセンターの3者で設立した日本膵臓がん研究コンソーシアム（Japan Pancreatic Cancer Research (JaPAN) consortium）が主体となり、東京大学、理化学研究所、国立がん研究センター、名古屋大学、東北大学、岩手医科大学、京都大学、大阪大学、米国イェール大学、南カリフォルニア大学等の研究機関と共同で、約4000名の膵臓がん患者と約41,500名の非がんの方を対象に全ゲノム関連解析研究を実施したところ、16番染色体に位置するGP2 (glycoprotein2)遺伝子上に存在する遺伝子多型rs78193826が膵臓がんリスクと関連することを世界で初めて明らかにしました。この遺伝子多型は、塩基配列がCからTに置き換わる事でアミノ酸配列が異なるGP2タンパクが出来る結果、GP2タンパクの働きが変化して膵臓がんリスクが上昇する可能性が考えられました。また、興味深いことに、この遺伝子多型は日本人を含む東アジア人では認められますが、西洋人ではほとんど存在せず、東アジアにおける膵臓がんリスクと関連する事が示唆されます。

さらに、愛知県がんセンター研究所がん標的治療TR分野の細野祥之ユニット長等が実施した細胞株を用いた実験により、膵臓がん組織で高頻度に認められるK-ras遺伝子変異の際に発現が下がる遺伝子群が、本遺伝子多型を導入した場合にも同様に発現が下がることが示され、GP2遺伝子多型はK-ras遺伝子変異と同様のメカニズムで膵臓がんのなりやすさに関っている可能性が考

えられました。

本研究の結果は、東アジア人における膵臓がん発癌のこれまで明らかにされていなかったメカニズムの解明と、その知見に基づく膵臓がんの予防法開発につながる事が期待されます。

本研究は、シュプリングーネイチャー社の発行するNature Communications誌に2020年6月24日に掲載されます。

研究の背景

膵臓がんは、昨今の治療法の進歩にもかかわらず、依然非常に予後の悪い難治性の癌です。このため、膵臓がんの対策では予防が重要になります。しかし、現在膵臓がんを早期に見つけるためのがん検診には有効なものはありません。なりやすくする因子を明らかにし、その上で避けられるものを避けるという一次予防が重要です。

膵臓がんのリスク要因としては喫煙、肥満、糖尿病などが知られています。一方遺伝的要因に関しては、一部の膵臓がんが遺伝性であることが知られていますが、膵臓がんへのなりやすさと関連がある「誰もが持っている遺伝子多型」に関してはほとんど明らかになっていません。

研究内容と成果

研究グループは、JaPAN コンソーシアム（症例 943 名、対照 3057 名）、国立がん研究センター（症例 674 名、対照 674 名）、バイオバンクジャパン（東京大学、理化学研究所 症例 422 名、対照 28,861 名）による全ゲノム関連解析の結果をメタ解析したところ、これまで報告されていた遺伝子多型とは異なる新規のリスク関連遺伝子領域を 16 番染色体短腕に認めました（図 1）。また、どの研究チームの結果でも一貫して GP2 遺伝子多型 rs78193826 の塩基配列が C から T に 1 つ置き換わる毎に、膵臓がんのリスクが 46% 上昇する事が示されました（図 2 上段）。この結果の再現性を、JaPAN コンソーシアムとは別の対象者である大阪大学の研究、日本多施設共同コホート研究、多目的コホート研究等の 4 つの国内研究、中国上海の症例対照研究と米国の多人種コホート研究の 2 つの海外研究、計 6 研究（症例 1926 名、対照 8,896 名）で確認したところ、同様の結果が認められました（図 2 下段）。これだけの大規模の研究で結果が再現されたことは、本結果の信頼性の高さを示します。また、GP2 遺伝子多型の機能についても、実験的に確認しました。

図 1 膵臓がんのなり易さに関連する遺伝子多型候補（マンハッタンプロット）

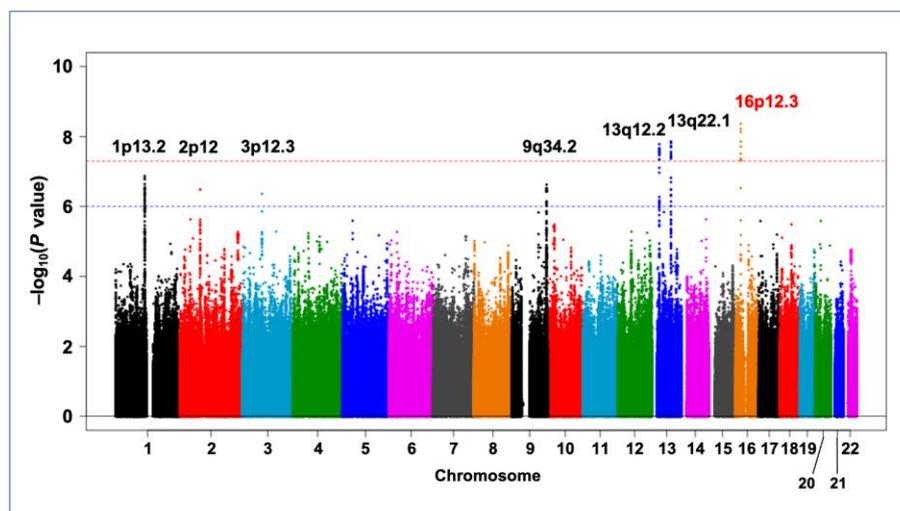
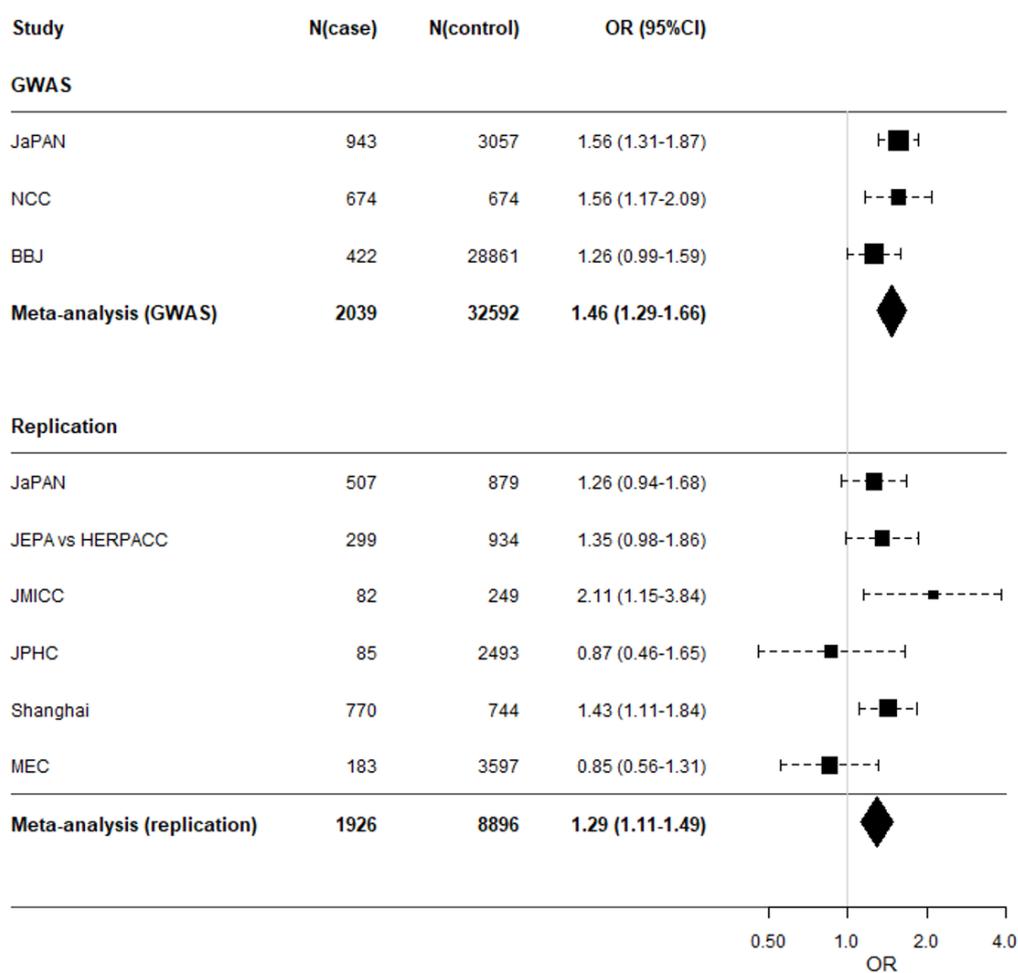


図2 各研究における GP2 遺伝子多型と膵癌リスクの関連



今後の展望

本研究の知見をもとに、GP2 による膵臓がん発がんメカニズムのさらなる解明や、本邦における遺伝的背景を考慮したがん予防の促進を目指します。

研究支援

文部科学省：特定領域研究（17015018）、新学術領域研究（221S0001）

日本学術振興会：JP26253041、JP26293145、JP26253041、JP15H02524、JP15H05791、JP16H06277、JP17K09095、JP17H04127、JP18H03045、JP19K19425

厚生労働省：第2、3次対がん10か年総合戦略研究費、H21-11-1

国立がん研究センター・がん研究開発費：23-A31[toku]、26-A-2、29-A-4、28-A-19、31-A-18

日本医療研究開発機構 (AMED)：JP16ck0106095h0003、JP19ck0106266h0003

用語解説

1) 全ゲノム関連研究（GWAS：Genome-Wide Association Study）

ヒトの遺伝子上に存在する遺伝子多型を網羅的に測定し、病気のなりやすさとの関連を統計学的に検討する研究手法。

2) メタ解析

複数の研究の結果を組み合わせる事で、より信頼度が高い結果を得る研究手法や統計解析の事を示す。

3) 遺伝子多型

遺伝子の塩基配列が異なる状態を示す。配列が異なる事で、遺伝子が翻訳される際に異なったタンパクになるような場合もある。有名な遺伝子多型としては、アルコール代謝関連酵素アルデヒド脱水素酵素 ALDH2 の遺伝子多型が挙げられる。この多型では、ALDH2 遺伝子の塩基配列の特定の箇所がグアニンからアデニンに置き換わる事で、異なった ALDH2 酵素が出来てしまい、結果として、アルデヒドの代謝が弱くなり、飲酒すると顔が赤くなる体質となる。

4) GP2

膵臓の腺房細胞や腸管上皮細胞の一部に発現するタンパク質である。腸間上皮細胞に関しては、腸管内の細菌と結合して免疫細胞に受け渡し自然免疫に関わることが報告されているが、膵臓における機能は未だ明らかになっていない。

掲載論文

【タイトル】 Genome-wide association meta-analysis identifies *GP2* gene risk variants for pancreatic cancer

【著者】 Yingsong Lin^{***}, Masahiro Nakatochi^{***}, Yasuyuki Hosono^{**}, Hidemi Ito^{**}, Yoichiro Kamatani, Akihito Inoko, Hiromi Sakamoto, Fumie Kinoshita, Yumiko Kobayashi, Hiroshi Ishii, Masato Ozaka, Takashi Sasaki, Masato Matsuyama, Naoki Sasahira, Manabu Morimoto, Satoshi Kobayashi, Taito Fukushima, Makoto Ueno, Shinichi Ohkawa, Naoto Egawa, Sawako Kuruma, Mitsuru Mori, Haruhisa Nakao, Yasushi Adachi, Masumi Okuda, Takako Osaki, Shigeru Kamiya, Chaochen Wang, Kazuo Hara, Yasuhiro Shimizu, Tatsuo Miyamoto, Yuko Hayashi, Hiromichi Ebi, Tomohiro Kohmoto, Issei Imoto, Yumiko Kasugai, Yoshinori Murakami, Masato Akiyama, Kazuyoshi Ishigaki, Koichi Matsuda, Makoto Hirata, Kazuaki Shimada, Takuji Okusaka, Takahisa Kawaguchi, Meiko Takahashi, Yoshiyuki Watanabe, Kiyonori Kuriki, Aya Kadota, Rieko Okada, Haruo Mikami, Toshiro Takezaki, Sadao Suzuki, Taiki Yamaji, Motoki Iwasaki, Norie Sawada, Atsushi Goto, Kengo Kinoshita, Nobuo Fuse, Fumiki Katsuoka, Atsushi Shimizu, Satoshi S. Nishizuka, Kozo Tanno, Ken Suzuki, Yukinori Okada, Momoko Horikoshi, Toshimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki, Herbert Yu, Jun Zhong, Laufey T. Amundadottir, Yuichiro Doki, Hideshi Ishii, Hidetoshi Eguchi, David Bogumil, Christopher A. Haiman, Loic Le Marchand, Masaki Mori, Harvey Risch, Veronica W. Setiawan, Shoichiro Tsugane, Kenji Wakai, Teruhiko Yoshida, Fumihiko Matsuda, Michiaki Kubo, Shogo Kikuchi, Keitaro Matsuo^{*}

^{*}Corresponding author, ^{**}Equally contributed

【掲載誌】 Nature Communications

問合せ先

＜研究に関すること＞

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

〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1

Tel : 052-762-6111 (内線 7080)

E-mail : kmatsuo@aichi-cc.jp

＜広報に関すること＞

愛知県がんセンター 運用部経営戦略課

細井、鈴木

Tel : 052-762-6111 (内線 2511)

Fax : 052-764-2963

E-mail : kosuzuki@aichi-cc.jp