

日本人の胃癌リスクとなる遺伝的背景と生活習慣 ～人種横断的大規模胃癌ゲノム解析の成果～

1. 発表者

鈴木 章浩（東京大学先端科学技術研究センター 博士課程大学院生(研究当時、指導委託)）

油谷 浩幸（東京大学先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス分野 教授）

加藤 洋人（東京大学大学院医学系研究科 衛生学分野 准教授）

石川 俊平（東京大学大学院医学系研究科 衛生学分野 教授）

2. 発表のポイント

- ◆ 大規模な人種横断的胃癌ゲノム解析により、アジア人特有の ALDH2（アルコール分解酵素）遺伝子多型（注1）と飲酒・喫煙習慣との組み合わせによる胃癌を明らかにしました。
- ◆ E-カドヘリン遺伝子の病的胚細胞バリエント（注2）が、日本人胃癌患者集団のなかに高い頻度で見られることがわかりました。
- ◆ 胃癌の発症リスクとなる生活習慣や胚細胞バリエントが明らかになったことで、より効果的な予防介入が可能になると考えられます。

3. 発表概要

胃癌は、日本をはじめ東アジアで最も頻度の高い悪性腫瘍です。がんゲノムシーケンスの進歩によって、胃癌のドライバーとなる体細胞ゲノム変異（注3）についてはその全体像が明らかになってきました。胃癌発生リスクについてはピロリ菌がよく知られていますが、ヒト側の遺伝的素因やそれらと環境因子との関わりについて、その全体像は明らかになっていませんでした。

今回、東京大学先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス部門の鈴木章浩 指導委託大学院生(研究当時)、油谷浩幸 教授および大学院医学系研究科 衛生学分野の加藤洋人 准教授、石川俊平 教授らの研究グループは、人体病理学・病理診断学分野の牛久哲男 教授、深山正久 教授(研究当時)、消化管外科学の瀬戸泰之 教授、横浜市立大学 外科治療学の利野靖 診療教授、肝胆膵消化器病学の中島淳 教授、国立がん研究センターの柴田龍弘 がんゲノミクス分野長らのグループとともに、319人のアジア人、212人の非アジア人を併せた531症例の胃癌患者を対象とした大規模なゲノム解析を行い、体細胞ゲノム変異のパターン、胚細胞バリエント、生活習慣およびそれらの関連性について調べました。その結果、アルコールによって引き起こされるとされる特徴的なゲノム変異のパターン(変異シグネチャ、注4)が見られる症例がアジア人に特異的に認められ、日本人の胃癌に限った解析では、6.6% (16/243)に認められました。それらの胃癌症例は、東アジア人に特有の ALDH2 遺伝子多型(アルコールの分解が出来ない遺伝子型)を持ち、飲酒および喫煙の両者が重なった時に相乗的に変異の数が増えることを特徴としていました。また胃癌の素因となる胚細胞レアバリエントを探索したところ、624個のがん関連遺伝子のなかで E-カドヘリン遺伝子上のバリア

ント密度が最も高いことが分かりました。これらのレアバリエントを保有する患者の胃がんは大部分がびまん型胃がん（注5）であり、びまん型胃がん症例のうち13.3%（14/105）を占めていました。

東アジア地域特有のALDH2遺伝子多型と飲酒・喫煙習慣との組み合わせ、およびE-カドヘリンの病的胚細胞バリエントの集合が、日本における胃がんの原因の一部として強く示唆されることが明らかになりました。特にびまん型胃がん症例の21.0%（22/105）は上記のどちらかの寄与があるという結果でした。今回の成果は、胃がんのハイリスク群を遺伝的素因によって絞り込み、生活習慣の改善や対象を絞った効果的なスクリーニングによって予防介入するための重要な知見と考えられます。本研究は、AMEDの次世代がん医療創生研究事業および革新的がん医療実用化研究事業、科学研究補助金の支援を受けて行われました。本研究成果は米科学誌『Science Advances』で2020年5月7日に公開されます。

4. 発表内容

本研究では、243名の日本人胃がん症例およびTCGA（<https://www.cancer.gov/tcga>）データベースにある288名の胃がん症例に対する全エクソームシーケンス（注6）データを統合し、アジア人319症例と非アジア人212症例、合計531症例の人種横断的胃がんゲノム解析を行いました。

変異シグネチャと呼ばれる体細胞ゲノム変異のパターンによって531例を分類したところ、アルコール摂取によって起こると報告されている変異シグネチャ「シグネチャ16」（注7）が優位に認められるクラスターが存在することを見いだしました（図1）。またこのクラスター中の症例の多くがアジア人であり、さらにALDH2（アルコール分解酵素）遺伝子多型のうちアルコールを分解できないタイプのアレル（rs671-AA or AG）を保有していることが分かりました。

生活習慣と胃がんゲノムとの関連について詳細な解析を行うため、日本人胃がん症例に限った解析を行ったところ、シグネチャ16が優位なクラスターは胃がん症例全体の6.6%（16/243）を占めていました。その多くは不活性型ALDH2アレルを持ち、かつ飲酒および喫煙の習慣がある症例でした。不活性型ALDH2アレル（rs671-AA or AG）は日本・韓国や中国東部など東アジアに特有に見られる多型で、この遺伝子多型と飲酒習慣との掛け合わせでシグネチャ16が優位ながんが発症することは東アジア人に特有の現象と考えられます。興味深いことに不活性型ALDH2アレルを持つ症例において、飲酒習慣のみあるいは喫煙習慣のみの症例に比較して、飲酒・喫煙両方の習慣を持つ症例で相乗的にシグネチャ16のゲノム変異が蓄積していることが分かりました（図2）。このいわゆるアルコール・喫煙関連胃がんは、全体的に体細胞変異の数が少なくB細胞の浸潤が多いなどの生物学的特性を持つことがわかりました。日本人において飲酒が胃がんのリスクをあげることは疫学的に報告されていますが、喫煙習慣との掛け合わせによってシグネチャ16パターンでのゲノム変異密度が相乗的に上昇することは、今回の研究によってはじめて分かったことです。

近年、臨床的に問題となるような中程度以上のがん発症リスクを示す遺伝的素因の探索にゲノムシーケンスによるレアバリエントの探索が用いられ、欧米における胃がんについては

PALB2, BRCA1/2, RAD51 等の二重鎖切断の相同組み換え修復に関わる遺伝子の病的胚細胞バリエントが報告されています。243 の日本人胃癌症例について、非腫瘍部の全エクソーム配列から様々な人種で頻度が1%未満でかつ病的意義が予測されるレアバリエントの解析を行ったところ、624 種類のがん関連遺伝子のなかで E-カドヘリン遺伝子が最もバリエント密度が高いことが明らかになりました。E-カドヘリンは細胞間接着分子として有名なタンパクであり、遺伝性びまん型胃癌の原因遺伝子として知られています。243 の胃癌症例のうち18 症例(7.4%)で E-カドヘリン遺伝子にアミノ酸置換を伴うバリエントがみられました(図3)。重要な所見として、これらのバリエントを持つ18 症例のうち大部分の14 症例がびまん型胃癌(低分化型胃癌)であり、解析した243 症例中のびまん型胃癌の割合(43.2%)と比較して大きく偏っています。この結果は非アジア人で見つかったバリエントと対照的であり、びまん型胃癌が E-カドヘリンの機能喪失によって起こることを考えると、これらのレアバリエントが病的胚細胞バリエントとしてびまん型胃癌の発症に関与していることを強く示す結果です。E-カドヘリン遺伝子の病的胚細胞バリエントは日本人のびまん型胃癌症例中13.3% (14/105)に認められました。

今回見つかった E-カドヘリン遺伝子の病的胚細胞バリエントは5カ所に集中しており、日本人集団中では1%以下ではあるものの一定の頻度で存在し、非アジア人症例には全く認められませんでした。その一方で日本人と韓国人には共通してみられることから、少なくとも東アジア一帯に広く分布するアレルであり、この一帯が胃癌の高頻度地域になっている原因の一つである可能性も考えられました。見つかったレアバリエントのなかには V832M や G62V など過去に遺伝性びまん型胃癌家系で報告されたバリエントもありますが、興味深いことに今回解析したバリエント保有患者は、家族歴がない患者あるいは弱い家族歴を持つ患者でした。このことより、E-カドヘリンの病的胚細胞バリエントの浸透率は、ピロリ菌の感染様式や食生活の影響などを受け時代とともに変化している可能性が推測されました。家族歴が明確ではなく臨床的に孤発例だと考えられていたびまん型胃癌症例のなかに、E-カドヘリン遺伝子の病的胚細胞バリエントを有する症例が1割以上の高い頻度で含まれていることは、重要な知見と考えられます。

胃癌ゲノム研究によって明らかにされた、遺伝的素因や環境因子との相互作用による日本人の胃癌リスクの解明は、臨床的・社会的に重要な意義を持つと考えられます。今回の結果ではびまん型胃癌症例の約5分の1 (22/105, 21.0%)が、不活性型 ALDH2 とアルコール摂取・喫煙習慣の組み合わせ、または E-カドヘリンの病的胚細胞バリエントに関連していました。胃癌のハイリスク群を遺伝的素因によって絞り込み、飲酒・喫煙といった生活習慣を改善することによる予防や、血縁者を含めた綿密な内視鏡スクリーニング等による早期発見などの効果的介入を行うための重要な知見と考えられます。

5. 発表雑誌

雑誌名: 「Science Advances」(オンライン: 5月7日)

論文タイトル: Defined Lifestyle and Germline Factors Predispose Asian Populations to Gastric Cancer.

著者 : Akihiro Suzuki, Hiroto Katoh, Daisuke Komura, Miwako Kakiuchi, Amane Tagashira, Shogo Yamamoto, Kenji Tatsuno, Hiroki Ueda, Genta Nagae, Shiro Fukuda, Takayoshi Umeda, Yasushi Totoki, Hiroyuki Abe, Tetsuo Ushiku, Tetsuya Matsuura, Eiji Sakai, Takashi Ohshima, Sachiyo Nomura, Yasuyuki, Seto, Tatsuhiko Shibata, Yasushi Rino, Atsushi Nakajima, Masashi Fukayama, Shumpei Ishikawa*, Hiroyuki Aburatani*
(*は共同責任著者)

DOI 番号 : 10.1126/sciadv.aav9778

アブストラクト URL : <https://advances.sciencemag.org/content/6/19/eaav9778>

6. 問い合わせ先

【研究に関する問い合わせ先】

東京大学 大学院医学系研究科 衛生学分野
教授 石川 俊平 (いしかわ しゅんぺい)
E-mail: ishum-prm@m.u-tokyo.ac.jp

東京大学 先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス部門
教授 油谷 浩幸 (あぶらたに ひろゆき)
E-mail: haburata-tky@umin.ac.jp

【事業に関する問い合わせ先】

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED)
創薬事業部 医薬品研究開発課
E-mail: cancer@amed.go.jp

7. 用語解説

- (注1) 多型 : 基本的に体を構成するすべての細胞が持つゲノム配列の個人差であり親から子に受け継がれる。特に人口集団で頻度が比較的高いもの (1%以上) のものは多型と呼ばれる。
- (注2) 胚細胞バリエント : 多型と同じく親から子に受け継がれるゲノム配列の個人差であり、多型を含め人口集団で頻度の高いものから低いもの全体をさす。特に1%未満のものはレアバリエントと呼ばれることがある。多くはヒト形質や疾患に影響を及ぼさないが、疾患リスク上昇など病的意義があるものは病的胚細胞バリエントと呼ばれる。
- (注3) 体細胞ゲノム変異 : ここではがん細胞のゲノムにのみ存在する変異を指し、通常親から子に遺伝することはない。
- (注4) 変異シグネチャ (Mutation Signature) : がんの1症例中における多くの体細胞ゲノム変異を集計したときに認められる変異部および周辺部の塩基配列のパターンを言う。がんにおける多様な外的・内的因子 (加齢, 紫外線, 喫煙など) に対応して固有の変異シグネチャが見られ、体細胞ゲノム変異から変異シグネチャを解析することにより癌の内的・外的要因を類推することが出来る。

【参考 URL : https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/signatures_v2】

- (注5) びまん型胃癌：胃癌のなかの主要なサブタイプの一つ。低分化型胃癌やスキルス胃癌と呼ばれることもあり、有効な治療法がない難治性の胃癌である。E-カドヘリン遺伝子の変異により遺伝性びまん型胃癌が起こることが知られている。
- (注6) エクソームシーケンス：ヒトゲノムにおける遺伝子領域のうち、主に成熟したRNAやタンパクに転写・翻訳されるエクソン部分のみを解読する手法をエクソームシーケンスという。ヒトゲノムのなかで機能的に重要な部分を効率よく解読する手法である。
- (注7) シグネチャ 16：これまで数十種類知られる変異シグネチャのうち、アルコール摂取によって起こると考えられている遺伝子変異パターン。食道がん、肝臓がんなどアルコールに関連するがんで観測されることが知られている。

8. 添付資料



図1：531症例の人種横断的胃癌ゲノム解析の結果。アルコール摂取によって起こることが報告されている「シグネチャ16」のゲノム変異パターンが優位な一群がみられ(矢印)、それらの症例の大部分がアジア人で不活性型ALDH2アレルをもつことが分かる。

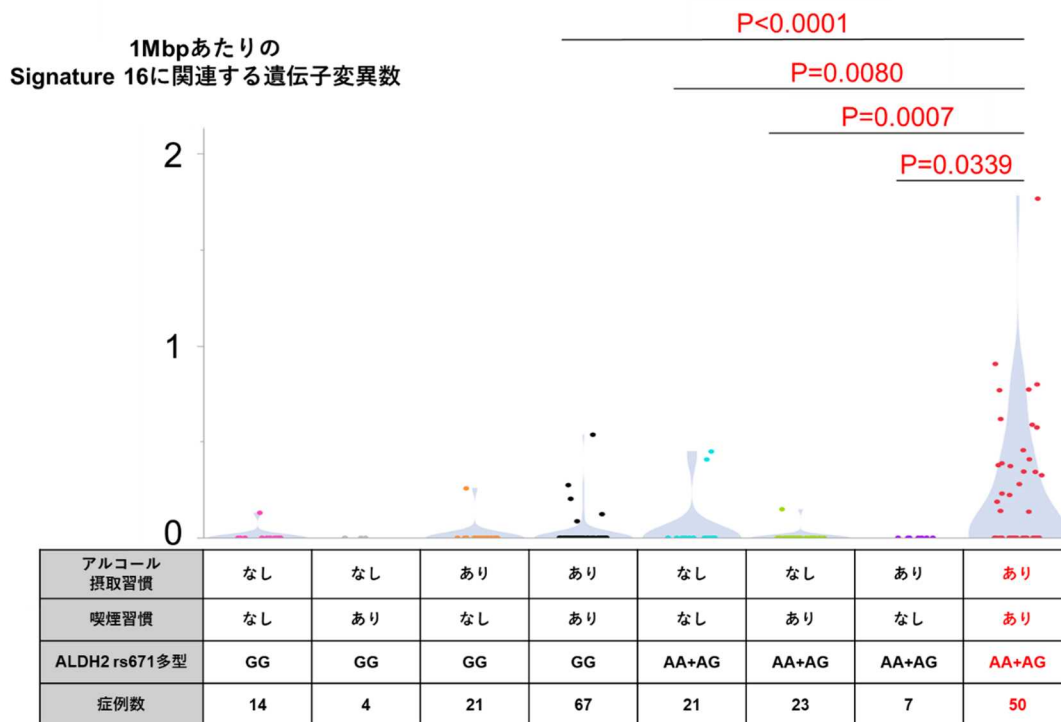


図 2 : 飲酒・喫煙習慣と「シグネチャ 16」ゲノム変異パターンの関連性の解析 (日本人胃がん 243 症例のゲノム解析の結果)

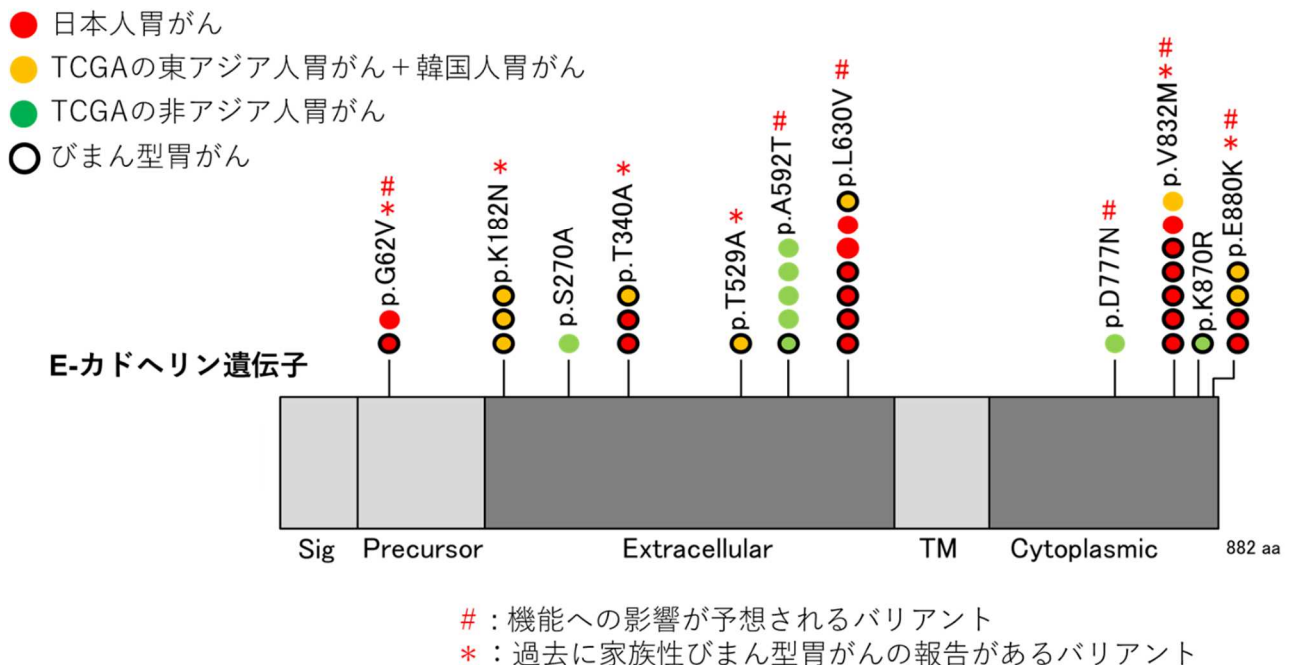


図 3 : 胃がん患者の E-カドヘリン遺伝子にみられた胚細胞バリエーション。日本人で見られたレアバリエーション (赤) を持つ胃がん症例ではびまん型胃がん (黒枠) が多いことがわかる。