

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：肺腺がんの個別化・層別化・早期発見のための高危険度群捕捉手法の確立に関する研究

2. 研究開発代表者：氏名 河野隆志

(国立研究開発法人国立がん研究センター 研究所 ゲノム生物学研究分野 分野長)

3. 研究開発の成果

本研究は、主に3つの研究テーマに分けられる。1. 肺腺がん発症リスク遺伝子の同定、2. EGFR 変異陽性肺腺がんに対する発症リスク遺伝子の同定、3. 同定した遺伝子群を用いた高危険度捕捉のためのリスクモデリングの構築である。

1. 多施設による肺腺がん全ゲノム関連解析のメタ解析（探索研究）を計画通り終了した（マイルストーン 2 完了）。解析結果より、 10^{-5} 以下の3,085 SNPs を選択した。候補となる SNPs の内、SNPs 間の R^2 値が 0.8 以上の場合はより P 値が低いものもしくは OmniExpress SNP chip に搭載されている SNP を選択した。最終的には 112 SNPs に絞り込んだ。これらの SNPs については、invader assay を行うために primer 並びに probe 設計を行った。一部の SNP について、プローブ・プライマーの再設計を行い、追加実験を行ったが、5 SNPs については $HWE < 10^{-6}$ であったため、解析より除外した。また追加サンプルとして約 1000 例からの DNA 抽出が完了したため、追加タイピングを行い最終的には検証研究に用いる肺腺がん症例は 5,853 例となった。現在 QC を行うとともに関連解析に着手したところである。（マイルストーン 3 進行中）。また、同時に国際コンソーシアムに差画することにより、女性非喫煙者に特化した全ゲノム関連解析を行い、これまで同定してきた/しつつある遺伝子座がアジア人共通のリスク要因となっていることを明らかにし、論文発表を行った（マイルストーン 8 終了）。現在更なる遺伝子座の探索を行っている（マイルストーン 8 進行中）。

2. EGFR 変異陽性肺腺がん 663 例と非がんコントロール 4367 例からなる全ゲノム関連解析は終了し、検証研究に用いる症例の収集も順調に推移した（マイルストーン 3 進行中）。がん組織中の EGFR 変異情報については、今年度新たに約 1,000 例についてがん組織より DNA を抽出し、HRMA などを用いて変異検索を行った（マイルストーン 5 進行中）。また検証研究に用いたサンプルについては、非がん肺組織より DNA を抽出し、検証研究に供した。最終的に検証研究に用いた症例数は 2,510 例となり、本研究に供した EGFR 変異陽性肺腺がん症例は、計 3,173 例となった。また EGFR 変異陽性肺腺がんと比較検討するため EGFR 変異陰性肺腺がんも合わせて収集し、計 3,694 例を収集した。一方、コントロールは、バイオバンクジャパン、慶応大学、JPSC（日本 PGx データサイエンスコンソーシアム）より収集されたサンプル、計 15,158 例を用いた。検証研究については、EGFR 変異情報が分かっている 3,023 例について候補となる 43SNPs を invader assay を用いて、主に理化学研究所でタイピングを行った。また、EGFR 変異情報が分かっている肺腺がん症例 2,550 例とコントロールサンプルである 1,151 例について、前検証研究でタイピングした SNP の内、同じ方向にオッズ比を示しかつ P 値が 0.05 以下であった 10 SNPs について、TaqMan 法を用いてタイピングを行った。その結果、GWAS レベル ($P < 5.0 \times 10^{-8}$) を示した感受性遺伝子を計 6 箇所同定した（マイルストーン 4 着手）。現在論文投稿中である。一方で、同様の研究を国際コンソーシアムの一つである FLCCA（アジアの女性非喫煙者を対象研究としている）でも進めており、協議を重ねながら研究を進めている（マイルストーン 8 進行中）。

3. 本研究によって同定した肺腺がん感受性遺伝子群を用いて高危険度捕捉のためのリスクモデリング構築を進めている。具体的には、2つの集団を用いて検討する。1つが愛知県がんセンターで収集された肺腺がん 800 症例と 1600 例の健常群と JPHC（多目的コホート研究）で収集された肺腺がん 510 症例と 3000 例の健常群を用いる予定である。今後は遺伝子座が確定次第、各集団に対する遺伝子型の決定並びに、リスクモデリングの構築と2つの集団間での検証を行い、各施設との協力の下リスクモデリングの構築を目指す。