

PRESS RELEASE

2025 年 11 月 26 日

理化学研究所、東京大学医科学研究所、日本医科大学
国立がん研究センター、佐々木研究所附属杏雲堂病院
愛知県がんセンター

がん発症リスクを高める遺伝子疾患の大規模ゲノム解析

ーリンチ症候群患者への個別化医療の発展に寄与ー

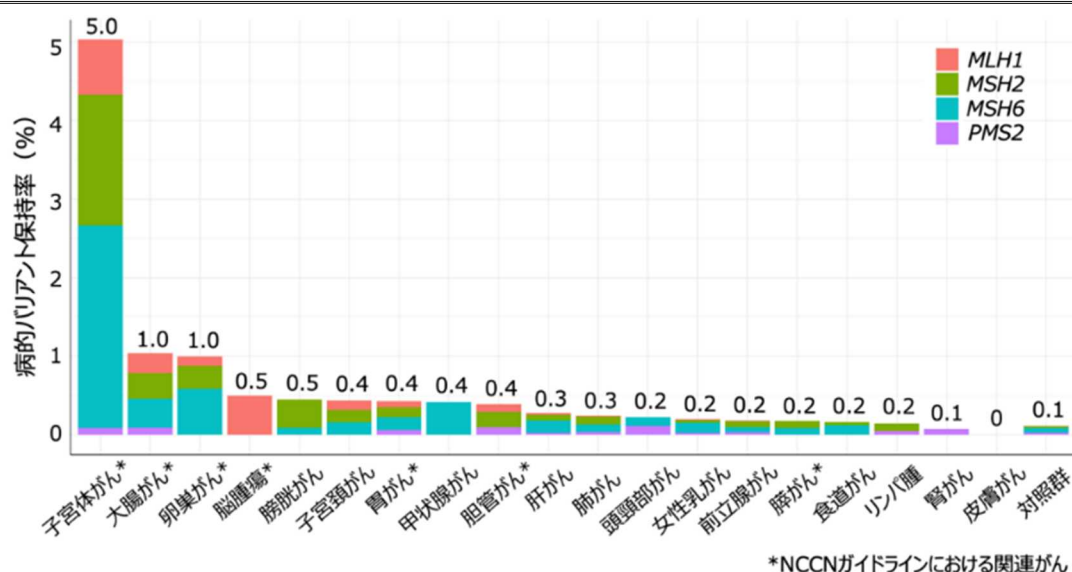
概要

理化学研究所（理研）生命医科学研究センター基盤技術開発研究チームの水上圭二郎研究員、桃沢幸秀チームディレクター（生命医科学研究センター副センター長）、東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センターシーケンス技術開発分野の松田浩一特任教授（同大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻クリニカルシーケンス分野教授）、日本医科大学先端医学研究所分子生物学部門の村上善則特命教授、国立がん研究センター研究所ゲノム生物学研究分野の白石航也ユニット長、同中央病院遺伝子診療部門の平田真部門長、佐々木研究所附属杏雲堂病院遺伝子診療科の菅野康吉科長、愛知県がんセンターの松尾恵太郎分野長らの国際共同研究グループは、大腸がんや子宮体がんなど多様ながんの発症リスクを高めるリンチ症候群^[1]の病的バリエーション^[2]の各がんにおける保持者の割合や病的バリエーションを持つ人の臨床的特徴を明らかにしました。

本研究成果は、日本のバイオバンクの検体を用いたリンチ症候群の大規模ゲノム解析であり、遺伝診療の指針作りにつながることで期待されます。

国際共同研究グループは、リンチ症候群の四つの原因遺伝子について、バイオバンク・ジャパン（BBJ）^[3]が保有している日本人集団由来の検体において、23種のがんの患者とその対照群^[4]の合計 11 万人以上を対象として、がん横断的ゲノム解析を行いました。その結果、がんごとの各遺伝子の病的バリエーションの保持率や発症リスク、病的バリエーションの保持者と非保持者の診断年齢による違いなどが明らかになりました。

本研究は、科学雑誌『*Communications Medicine*』オンライン版（11 月 13 日付）に掲載されました。



がんごとの四つの DNA ミスマッチ修復遺伝子の病的バリエーション保持率

背景

リンチ症候群は、がんを非常に発症しやすい体質になる遺伝性の疾患です。大腸がんや子宮体がんなどさまざまながんの発症リスクと、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2* などの DNA ミスマッチ修復遺伝子^[5]と呼ばれる遺伝子群のいずれかに病気の原因となる遺伝的バリエーション^[2]（病的バリエーション）を保有することとの間には、関連があることが知られています。リンチ症候群と診断された場合とそうでない場合とでは、大腸がんや子宮体がんの手術方法や抗がん剤治療の方法、発症前の定期検査方法が異なります。

現在、これら診療の基礎となるデータは、主にヨーロッパ系集団を対象に、病的バリエーション保持者を長年追跡したもので、日本人集団を対象としたものは極めて少ない状況でした。日本ではリンチ症候群に関連した家族歴や病理学的検査などの情報を基にした解析対象者の選択がほとんど行われていません。そこで本研究では、リンチ症候群の日本人患者に対する遺伝診療への貢献のため、BBJ が保有する日本人集団由来の DNA サンプルを用い、リンチ症候群関連がんを含む 23 種のがん患者と対照群の合計約 11 万人について、各遺伝子の関連がんやその臨床的な特徴を評価することを目指しました。

研究手法と成果

国際共同研究グループは、国際的な臨床ガイドラインである NCCN^[6]のガイドラインにおいてリンチ症候群の関連がんとされている 8 種のがん（大腸がん、子宮体がん、胃がん、卵巣がん、胆道がん、膵（すい）がん、尿管がん、脳腫瘍）を含む合計 23 種のがん種に罹患した患者群 74,085 人と対照群 38,842 人の計 112,927 人について、リンチ症候群の原因遺伝子である *MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2* の四つの DNA ミスマッチ修復遺伝子のゲノム解析を行いました。

まず、理研が独自に開発したターゲットシーケンス法^[7]を用いて、四つのミスマッチ修復遺伝子のタンパク質への翻訳に影響が大きいとされる翻訳領域およびその周辺 2 塩基の合計 10,363 塩基の配列を、112,927 人全員について調べました。その結果、111,974 人（約 99.2%）について十分なシーケンスデータを取得でき、1,692 個の遺伝的バリエーションを同定しました。

同定した遺伝的バリエーションの内、その変異箇所がタンパク質の合成が停止することなどで機能が低下する機能欠失バリエーションと「ClinVar^[8]」のうち「病的または病的の可能性が高い」と登録されたバリエーションは 228 個存在し、これらを本研究では病的バリエーションと判定しました。

最も病的バリエーションの保持率が高かったがんは子宮体がんであり、次に大腸がん、卵巣がんでした。子宮体がん患者の約 5.0%が DNA ミスマッチ修復遺伝子の病的バリエーションの保持者であることが分かりました。また、NCCN のガイドラインでリンチ症候群の関連がんとされているがん種は、そうでないがんと比べて病的バリエーションの保持率が高い傾向にあることが判明しました。

病的バリエーションの保持率について患者群と対照群とを比較することで、どのがんになりやすいかの「疾患リスク」を計算することができます（表 1）。*MLH1*、*MSH2*、*MSH6* については、NCCN ガイドラインにおいて関連がんとされている大腸がんや子宮体がんなどの疾患リスクを高めることが確認されました。また、それら以外にも、*MSH2* と膀胱がんなどにおいても統計学的な関連性が示されました。一方、これまで *MLH1* の関連がんとされてきた膵がんについては、本研究においては統計学的な関連性は認められませんでした。

		<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>	<i>PMS2</i>
胆管がん*	P-value	6.87×10^{-3}	4.28×10^{-3}	0.952	0.228
	OR	47.56	9.46	NA	3.56
	(95% CI)	(2.89-782.08)	(2.02-44.20)	NA	(0.45-27.96)
脳腫瘍*	P-value	1.55×10^{-4}	0.975	0.972	0.974
	OR	216.6	NA	NA	NA
	(95% CI)	(13.35-3515.60)	NA	NA	NA
大腸がん*	P-value	2.93×10^{-6}	1.52×10^{-14}	8.05×10^{-14}	1.24×10^{-3}
	OR	111.67	16.17	6.28	3.77
	(95% CI)	(15.47-806.07)	(7.95-32.87)	(3.88-10.18)	(1.68-8.42)
子宮体がん*	P-value	4.60×10^{-6}	8.65×10^{-17}	3.49×10^{-17}	0.036
	OR	116.98	53.6	148.21	8.26
	(95% CI)	(15.26-896.86)	(20.99-136.92)	(46.35-473.89)	(1.14-59.56)
胃がん*	P-value	4.29×10^{-4}	3.70×10^{-5}	7.95×10^{-3}	0.118
	OR	40.86	5.8	2.25	2.13
	(95% CI)	(5.18-322.12)	(2.52-13.36)	(1.24-4.10)	(0.83-5.49)
卵巣がん*	P-value	0.021	2.41×10^{-3}	3.81×10^{-7}	0.948
	OR				
	(95% CI)				

	OR	17.31	7.11	29.49	NA
	(95% CI)	(1.53-195.74)	(2.00-25.27)	(7.99-108.84)	NA
膀胱がん	P-value	0.966	4.39 x 10⁻⁷	0.948	0.95
	OR	NA	26.56	1.07	NA
	(95% CI)	NA	(7.44-94.84)	(0.14-8.05)	NA
女性乳がん	P-value	0.947	0.84	1.22 x 10⁻³	0.327
	OR	1.1	1.15	7.86	2.47
	(95% CI)	(0.07-17.57)	(0.31-4.28)	(2.25-27.40)	(0.41-15.02)
子宮頸がん	P-value	0.029	0.01	1.28 x 10⁻³	0.947
	OR	12.61	5.93	12.25	NA
	(95% CI)	(1.30-122.48)	(1.52-23.07)	(2.67-56.25)	NA
肺がん	P-value	0.303	2.92 x 10⁻³	0.296	0.698
	OR	4.32	4.31	1.54	1.29
	(95% CI)	(0.27-70.16)	(1.65-11.28)	(0.68-3.48)	(0.35-4.72)
前立腺がん	P-value	0.884	6.24 x 10⁻³	0.473	0.9
	OR	37478.35	5.26	0.73	0.92
	(95% CI)	(7.80 x 10 ⁻⁵⁸ -1.80 x 1066)	(1.60-17.28)	(0.32-1.70)	(0.27-3.13)
甲状腺がん	P-value	0.967	0.956	6.72 x 10⁻⁴	0.955
	OR	NA	NA	8.6	NA
	(95% CI)	NA	NA	(2.49-29.72)	NA

表 1 がん種別の疾患リスク

100 以上の検体を解析したがんにおいて、P 値（P-value：偶然にそのようなことが起こる確率）、少なくとも一つの遺伝子において P（有意水準）<0.05 だったがんの病的バリエント保持率を対照群と比較することで算出される疾患リスク（OR）、その 95%信頼区間（95%CI）を示す。P<0.05 のものは太字で示し、本研究における有意水準（P<5.43×10⁻⁴）を下回ったがん種には、さらに下線も引いた。また、サンプル数不足により計算できなかったがん種は、NA（Not Available：欠損値）で示した。既に NCCN ガイドラインにおいて関連がんとされているがん（アスタリスク*）以外にも、膀胱がんなどでも関連性が示された。

次に、DNA ミスマッチ修復遺伝子の病的バリエントを保持する未発症者の定期検診開始時期を考える上で重要な各がん種の診断年齢の特徴を解析しました。その結果、DNA ミスマッチ修復遺伝子の一部の遺伝子における病的バリエント保持者は、大腸がんや子宮体がん、卵巣がんにおいて非保持者よりも若齢で発症することが確認されました（図 1）。さらに、本研究における病的バリエント保持者が大腸がんや胃がんと診断される年齢は、NCCN ガイドラインの診断年齢よりも遅く、最大 16.4 歳（MSH2 の病的バリエント保持者における胃がんの発症年齢）の差がありました。これは、NCCN ガイドラインに記載されている研究の多くがリンチ症候群である可能性の高い集団を対象に解析しているため、一般集団より早めにがんと診断されている可能性が高いことが一因として考えられます。このようなさまざまな集団を対象にしたデータを解析することは、リンチ症候群の遺伝子検査対象者を選別する上で、重要となります。

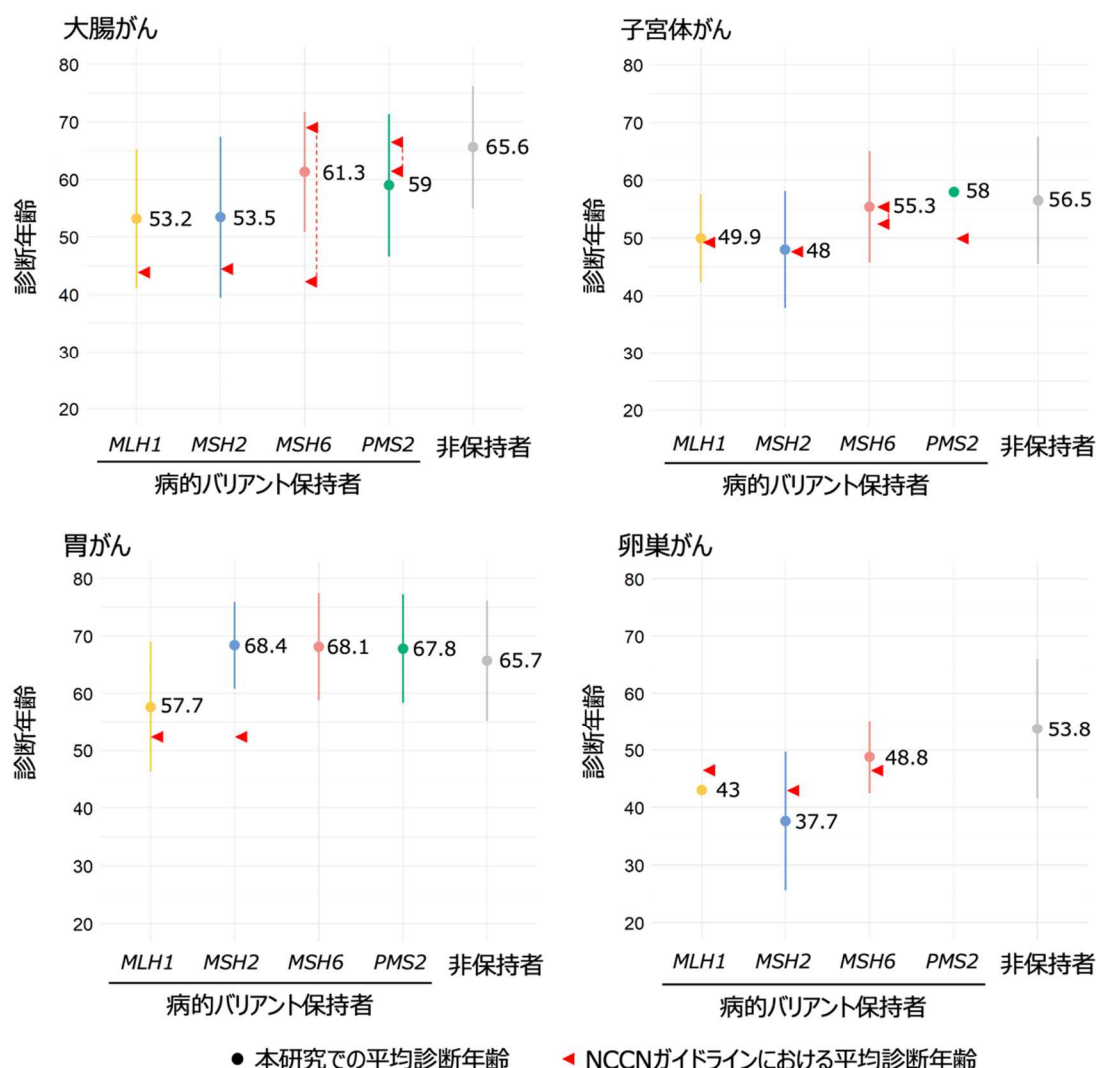


図 1 リンチ症候群の診断年齢

大腸がん、子宮体がん、胃がん、卵巣がんの四つのがんにおける各 DNA ミスマッチ修復遺伝子の病的バリエーション保持者と非保持者の診断年齢を示したグラフ。丸は各遺伝子の病的バリエーション保持者の平均診断年齢を、縦線は標準偏差を示している。赤色の三角は NCCN ガイドラインに記載されている平均診断年齢を示している（二つある場合はガイドラインに記載されている複数の平均診断年齢を意味している）。大腸がんの *MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、子宮体がんでは *MLH1*、*MSH2*、卵巣がんでは *MSH6* の病的バリエーション保持者は非保持者に比べて統計学的有意に若齢で診断されている。

次に、遺伝学的検査対象者を選定する上で重要な情報である複数のリンチ症候群の関連がん罹患（りかん）している場合の病的バリエーション保持率の違いを調べました。その結果、NCCN ガイドラインにおけるリンチ症候群の関連がん複数罹患している患者は、一つだけ罹患している患者に比べ、女性では *MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、男性では *MLH1* と *MSH2* の病的バリエーションを保有している可能性がより高いことが分かりました（図 2 左）。さらに、複数のがん罹患している場合のがんの組み合わせごとの病的バリエーション保持率を調べたところ、大腸がんと子宮体がんの双方に罹患している患者の病的バリエーション保持率は

24.8%もあることが判明しました。

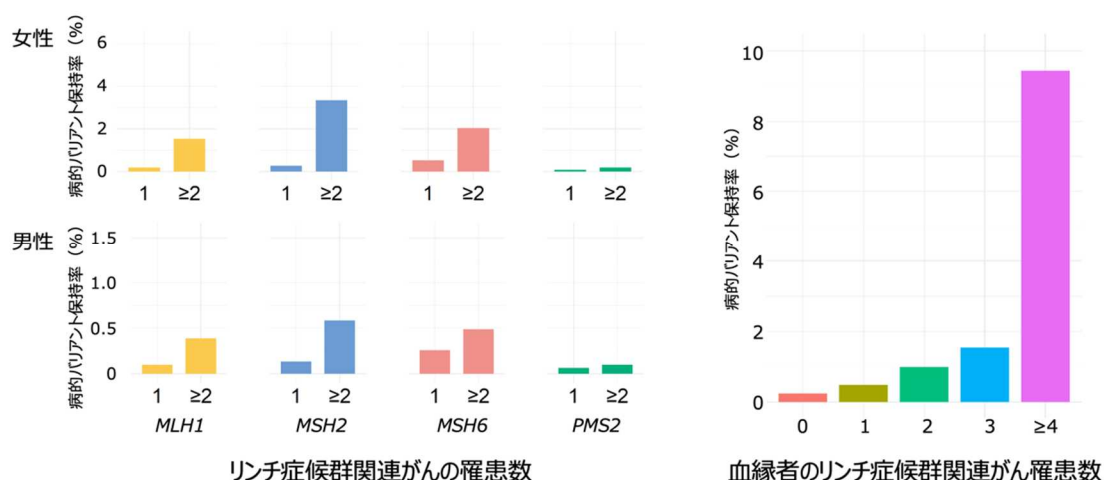


図2 リンチ症候群関連がんの罹患数や血縁者の罹患数ごとの病的バリエーション保持率

(左) NCCN ガイドラインにおけるリンチ症候群関連がんを単独で罹患している場合と複数罹患している場合での病的バリエーション保持率の違いを示している。これらのがん複数罹患している患者は単独で罹患している患者と比較して、女性では *MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、男性では *MLH1* と *MSH2* の病的バリエーションを保有している可能性が高い。(右) リンチ症候群関連がん罹患した家族の人数ごとの DNA ミスマッチ修復遺伝子における病的バリエーション保持率の違いを示している。罹患した家族の人数が多いほど、病的バリエーション保持率が高くなる。

本研究では、同様に遺伝学的検査対象者の選定に重要な、リンチ症候群患者の家族歴も調べました。まず、リンチ症候群の関連がん罹患した第一度近親者⁹⁾の人数が多い患者ほど、DNA ミスマッチ修復遺伝子のいずれかの遺伝子の病的バリエーションを保有している割合が高いことが分かりました(図2右)。次に、患者が罹患しているがんと第一度近親者が罹患しているがんとの組み合わせごとの病的バリエーション保持率を調べました。子宮体がん患者のうち、子宮体がん罹患した第一度近親者がいる人では、病的バリエーション保持率 26.0%、大腸がん罹患した第一度近親者がいる人では 16.1%と高いことが分かりました。

今後の期待

本研究では、リンチ症候群について家族歴や病理学的検査などの情報を基にした解析対象者の選択がほとんど行われていない日本人集団を対象に、リンチ症候群の原因遺伝子である四つの遺伝子を、23 種のがんについて横断的に解析しました。今回の研究成果により、日本人集団における各がん患者のリンチ症候群に関連する病的バリエーションの適正な保持率が明らかになると同時に、本集団における診断年齢は NCCN ガイドラインで示されているリンチ症候群関連がんの診断年齢と乖離(かいり)があることや、特定の複数のがんに罹患している患者でリンチ症候群に関連する病的バリエーション保持率が高いことや、特定のがんに罹患しており、かつ特定のがんの家族歴を保有している患者においては、病的バリエーション保持率が高いことが明らかとなりました。

これらの結果は、リンチ症候群のゲノム解析を用いた研究について、家族歴や病理学的検査などの情報を基にした解析対象者の選択が少ない集団を解析することの重要性を示しています。またこれらの情報は、既存のリンチ症候群の遺伝学的検査対象者のより精緻な選択基準の策定につながるデータであり、リンチ症候群の個別化医療のさらなる発展に寄与することが期待されます。

論文情報

<タイトル>

Pan-cancer prevalence, risk, and clinical and demographic characteristics of Lynch Syndrome-associated variants in BioBank Japan

<著者名>

Keiichi Mizukami, Yoshiaki Usui, Yusuke Iwasaki, Kouya Shiraishi, Makoto Hirata, Yoichiro Kamatani, Mikiko Endo, Satoshi Takahashi, Yoshiki Mochizuki, Mitusyo Yamaguchi, Takashi Kohno, Koichi Matsuda, Kokichi Sugano, Teruhiko Yoshida, Hidewaki Nakagawa, Chikashi Terao, Yuriko N. Koyanagi, Keitaro Matsuo, Yoshinori Murakami, Amanda B. Spurdle, Yukihide Momozawa.

<雑誌>

Communications Medicine

<DOI>

[10.1038/s43856-025-01231-9](https://doi.org/10.1038/s43856-025-01231-9)

補足説明

[1] リンチ症候群

がんの発症リスクを高める遺伝性疾患の一つで、主に大腸や子宮体への発がんリスクを高めるとされている。DNA ミスマッチ修復遺伝子（[5]参照）の変異が原因であることが判明している。

[2] 病的バリエント、遺伝的バリエント

遺伝的バリエントは、遺伝子の塩基配列の変化を指し、生物の多様性を生じさせる。また、遺伝的バリエントのうち疾患発症の原因となるものを病的バリエントという。

[3] バイオバンク・ジャパン（BBJ）

日本人集団 27 万人を対象とした、世界最大級の疾患バイオバンク。オーダーメイド医療の実現プログラムを通じて実施され、ゲノム DNA や血清サンプルを臨床情報と共に収集し、研究者へ提供している。2003 年から東京大学医科学研究所内に設置されている。

[4] 対照群

本研究ではこれまでにがんの病歴がない患者を対照群としている。

[5] DNA ミスマッチ修復遺伝子

細胞分裂の際の DNA 複製時に塩基の不対合（ミスマッチ）を修復する機能を担うタンパク質をコードしている遺伝子のこと。

[6] NCCN

がん患者のケアと研究、教育を専門とする、米国を代表する 33 のがんセンターによって結成された非営利団体。NCCN が作成しているがん診療のガイドラインは国際的に広く利用され、研究論文でも数多く引用されている。NCCN は The National Comprehensive Cancer Network の略。

[7] ターゲットシーケンス法

全ゲノム領域のうち標的ゲノム領域のみを解析する方法。多くの場合は標的遺伝子を選定して領域を設定するが、ある疾患領域に関連する全ての遺伝子を解析するなど、疾患に関連するイントロン領域や調節領域などの非翻訳領域も組み入れ、標的を拡大して解析する場合もある。

[8] ClinVar

米国国立衛生研究所が構築しているデータベースで、全世界的に遺伝子変異の病的判定に使用されている。

[9] 第一度近親者

両親や子ども、異父兄弟姉妹や異母兄弟姉妹を除く兄弟姉妹など、遺伝情報を 50% 共有する血縁関係にある人を指す。

国際共同研究グループ

理化学研究所 生命医科学研究センター

基盤技術開発研究チーム

チームディレクター 桃沢幸秀 (モモザワ・ユキヒデ)

(生命医科学研究センター 副センター長)

研究員 水上圭二郎 (ミズカミ・ケイジロウ)

基礎科学特別研究員 碓井喜明 (ウスイ・ヨシアキ)

上級テクニカルスタッフ (研究当時) 岩崎雄介 (イワサキ・ユウスケ)

テクニカルスタッフⅠ 遠藤ミキ子 (エンドウ・ミキコ)

テクニカルスタッフⅠ 高橋聡史 (タカハシ・サトシ)

専門技術員 望月芳樹 (モチヅキ・ヨシキ)

テクニカルスタッフⅡ 山口光代 (ヤマグチ・ミツヨ)

がんゲノム研究チーム

チームディレクター 中川英刀 (ナカガワ・ヒデワキ)

ゲノム解析応用研究チーム

チームディレクター 寺尾知可史 (テラオ・チカシ)

東京大学

大学院新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻 複雑形質ゲノム解析分野

教授 鎌谷洋一郎 (カマタニ・ヨウイチロウ)

医科学研究所 附属ヒトゲノム解析センター シークエンス技術開発分野

特任教授 松田浩一 (マツダ・コウイチ)

(同大学 大学院新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻

クリニカルシーケンス分野 教授)

日本医科大学 先端医学研究所 分子生物学部門

特命教授

村上善則 (ムラカミ・ヨシノリ)

国立がん研究センター

研究所 ゲノム生物学研究分野

ユニット長

白石航也 (シライシ・コウヤ)

分野長

河野隆志 (コウノ・タカシ)

中央病院 遺伝子診療部門

部門長

平田 真 (ヒラタ・マコト)

医員

吉田輝彦 (ヨシダ・テルヒコ)

佐々木研究所 附属杏雲堂病院 遺伝子診療科

科長

菅野康吉 (スガノ・コウキチ)

(研究当時：国立がん研究センター 中央病院 遺伝子診療部門 非常勤医員)

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 (マツオ・ケイタロウ)

主任研究員

小柳友理子 (コヤナギ・ユリコ)

QIMR ベルクホーファー医学研究所 (オーストラリア)

遺伝学・ポピュレーションヘルス分野

グループリーダー

アマンダ・B・スパードル

(Amanda B. Spurdle)

研究支援

本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) ゲノム創薬基盤推進研究事業「乳がん・大腸がん・膵がんに対する適切な薬剤投与を可能にする大規模データ基盤の構築 (研究開発代表者：桃沢幸秀)」、同革新的がん医療実用化研究事業「23 がん種 14 万人を用いた遺伝・環境・生活習慣を統合した各個人の疾患リスクの推定 (代表者：桃沢幸秀)」、同ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム「利活用を目的とした日本疾患バイオバンクの運営・管理 (代表者：松田浩一)」、および同次世代がん医療創生研究事業「難治性若年発症婦人科がんの発症リスクに関わる胚細胞系列変異の同定とその機能評価系の構築 (研究開発代表者：白石航也)」による助成を受けて行われました。また、NHMRC Investigator Fellowship (Amanda B. Spurdle) の助成もを受けて行われました。

発表者・機関窓口

<発表者> ※研究内容については発表者にお問い合わせください。

理化学研究所 生命医科学研究センター 基盤技術開発研究チーム

研究員

水上圭二郎 (ミズカミ・ケイジロウ)

チームディレクター 桃沢幸秀 (モモザワ・ユキヒデ)

(生命医科学研究センター 副センター長)

Tel: 045-503-9326 (研究室) Fax: 045-503-9606 (研究室)

Email: momozawa@riken.jp (桃沢)

東京大学 医科学研究所 附属ヒトゲノム解析センター シーケンス技術開発分野
特任教授 松田浩一 (マツダ・コウイチ)
(同大学 大学院新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻
クリニカルシーケンス分野 教授)

日本医科大学 先端医学研究所 分子生物学部門
特命教授 村上善則 (ムラカミ・ヨシノリ)

国立がん研究センター
研究所 ゲノム生物学研究分野
ユニット長 白石航也 (シライシ・コウヤ)
中央病院 遺伝子診療部門
部門長 平田 真 (ヒラタ・マコト)

佐々木研究所 附属杏雲堂病院 遺伝子診療科
科長 菅野康吉 (スガノ・コウキチ)

愛知県がんセンター
分野長 松尾恵太郎 (マツオ・ケイタロウ)

<発表者のコメント>

リンチ症候群は最も有名な遺伝性腫瘍の一つで、世界中で多くの研究がなされてきました。しかし、欧米人以外の大規模データが少ないなど、本疾患に関する既存の情報には課題が存在しました。今回われわれは、バイオバンク・ジャパンのサンプルに対して大規模ゲノム解析を行うことで、日本人のリンチ症候群に関する基盤情報を作成しました。この情報が医療現場で利用されることで、本研究がリンチ症候群の個別化医療の一助となれればと考えております。(水上圭二郎)



水上圭二郎



桃沢幸秀

<機関窓口>

理化学研究所 広報部 報道担当
Tel: 050-3495-0247 Email: ex-press@ml.riken.jp

東京大学 医科学研究所 プロジェクトコーディネーター室 (広報)
Tel: 090-9832-9760 Email: koho@ims.u-tokyo.ac.jp

日本医科大学 先端医学研究所 事務室
Tel: 03-3822-2131 (代表) Email: sentankenjimushitsu.group@nms.ac.jp

国立がん研究センター 企画戦略局 広報企画室

Tel: 03-3542-2511 (代表) Email: ncc-admin@ncc.go.jp

佐々木研究所 研究事務室

Tel: 03-3294-3286 FAX: 03-3294-3290 Email: h-yamaguchi@po.kyoundo.jp

愛知県がんセンター 運用部 経営戦略課 企画・経営グループ

Tel: 052-762-6111 (代表) Email: k.murakami@aichi-cc.jp
