

PRESS RELEASE

2020年11月19日

理化学研究所  
東京大学医科学研究所  
東京大学大学院新領域創成科学研究科  
国立がん研究センター  
栃木県立がんセンター

## 膵がんの「ゲノム医療」に貢献

—日本人での原因遺伝子・発症リスク・臨床的特徴の大規模解析—

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、桃沢幸秀チームリーダー、東京大学医科学研究所人癌病因遺伝子分野の村上善則教授、東京大学大学院新領域創成科学研究科の鎌谷洋一郎教授、国立がん研究センター遺伝子診療部門の吉田輝彦部門長、栃木県立がんセンターの菅野康吉ゲノムセンター長らの国際共同研究グループ\*は、世界最大規模となる2万人以上のDNAを解析して、日本人遺伝性膵がんの原因遺伝子・発症リスク・臨床的特徴について明らかにしました。

本研究成果は、日本人の膵がん患者一人一人に合った治療を行う「ゲノム医療」に貢献すると期待できます。

膵がんは、その発生率および死亡率が世界的に増加しており、5年生存率が極めて低いがんです。乳がんや前立腺がんと同様、膵がん患者の数%は一つの病的バリエーション<sup>[1]</sup>（疾患の発症に繋がる1カ所のゲノム配列の違い）が発症の原因になると考えられています。しかし、1,000症例以上の膵がん患者において病的バリエーションを解析した研究は海外を含め当時2例しか存在せず、ゲノム情報を用いた医療の妨げになっていました。

今回、国際共同研究グループは、11個の膵がん関連遺伝子を含む計27個の遺伝性腫瘍関連遺伝子について、バイオバンク・ジャパン<sup>[2]</sup>により収集された膵がん患者1,009人を、独自に開発したゲノム解析手法を用いて解析しました。また、大腸がんのゲノム解析において作成した対照群23,780人のデータも併せて解析に使用しました。その結果、205個の病的バリエーションを同定し、*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*の3遺伝子が発症に関わっていることや、病的バリエーション保有者に見られる臨床的特徴などを明らかにしました。さらに、機械学習<sup>[3]</sup>による病的バリエーション保有者予測を試み、乳がんに比べて膵がんでは予測が困難であることを示しました。今後、本研究で同定されたバリエーションデータは国内外の公的データベースに登録、活用される予定です。

本研究は、オンライン科学雑誌『*EbioMedicine*』（9月24日付：日本時間9月25日）に掲載されました。



膵がんのゲノム医療

## ※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

チームリーダー	桃沢 幸秀	(ももざわ ゆきひで)
研究員	水上 圭二郎	(みづかみ けいじろう)
技師	岩崎 雄介	(いわさき ゆうすけ)
テクニカルスタッフ II	遠藤 ミキ子	(えんどう みきこ)

##### がんゲノム研究チーム

チームリーダー	中川 英刀	(なかがわ ひでわき)
---------	-------	-------------

#### 医科学イノベーションハブ推進プログラム 健康データ数理推論チーム

チームリーダー	川上 英良	(かわかみ えいりょう)
---------	-------	--------------

(千葉大学大学院医学研究院 人工知能 (AI) 医学 教授)

### 国立がん研究センター 中央病院 遺伝子診療部門

部門長	吉田 輝彦	(よしだ てるひこ)
-----	-------	------------

医員	平田 真	(ひらた まこと)
----	------	-----------

(東京大学 医科学研究所 人癌病因遺伝子分野 非常勤講師)

### 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	(かまたに よういちろう)
----	--------	---------------

#### クリニカルシーケンス分野

教授	松田 浩一	(まつだ こういち)
----	-------	------------

### 栃木県立がんセンター

ゲノムセンター長	菅野 康吉	(すがの こうきち)
----------	-------	------------

(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)

### 東京大学 医科学研究所 人癌病因遺伝子分野

教授	村上 善則	(むらかみ よしのり)
----	-------	-------------

### Division of Genetics and Population Health, QIMR Berghofer Medical Research Institute

(オーストラリア・ブリスベン)

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) の疾病克服に向けたゲノム医療実現プロジェクト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)」による支援を受けて行われました。

## 1. 背景

膵がんは世界的に増加傾向にあるがんの一つであり、特に 5 年生存率は限局期に発見されても 42%と極めて低いという特徴があります<sup>注1)</sup>。膵がん患者の約 10%は家族性膵がん<sup>[4]</sup>であるといわれており、その発症には遺伝的素因が関与していることが知られています。

遺伝学的検査では、病気の遺伝的素因の一つである病的バリエーションを同定し

まず、がん患者を対象に遺伝学的検査を行うことで、適切な薬剤の選択や近親者への早期がんスクリーニングなどが可能になります。例えば近年、*BRCA1* 遺伝子または *BRCA2* 遺伝子の欠損膀胱がん患者では、PARP 阻害薬<sup>[5]</sup>の一つであるオラパリブにより無増悪生存期間が延長するという臨床研究が報告されました。そのため、これらの薬剤の適用患者を選択する遺伝学的検査の重要性はますます高まっています。一方で、患者の経済的・心理的負担などの問題などから、検査対象患者を事前に絞り込むことも重要です。しかし、現状では膀胱がんにおける検査対象患者の有効な絞り込み基準は存在しないため、米国国立包括がんネットワーク (NCCN) のガイドラインでは、膀胱がんの全ての患者に対して膀胱がん関連遺伝子を検査することを推奨しています。しかし、膀胱がんではこれらのガイドラインの根拠となる大規模なゲノム解析の数が乳がんなどに比べて少なく、その対象人種も限られていました。

そこで、国際共同研究グループは、日本人の膀胱がんについて原因遺伝子や病的バリエーションと関連する臨床情報を大規模なサンプルを用いて明らかにし、膀胱がんのゲノム医療につながるデータを生み出すと同時に、現在のガイドラインの日本人患者への適用性を調べました。

注1) 国立がん研究センター がん情報サービス がん登録統計  
[http://gdb.ganjo.jp/graph\\_db/gdb4?dataType=30](http://gdb.ganjo.jp/graph_db/gdb4?dataType=30)

## 2. 研究手法と成果

国際共同研究グループは、膀胱がんの NCCN ガイドラインにおける検査推奨 11 遺伝子を含む計 27 個の遺伝性腫瘍関連遺伝子について、理研が独自に開発したゲノム解析手法を用いて、バイオバンク・ジャパンによって収集された膀胱がん患者 (疾患群) 1,009 人の DNA を解析しました。その結果、3,610 個の遺伝子バリエーション<sup>[1]</sup>を同定しました。さらに、これらの遺伝子バリエーション一つ一つを米国臨床遺伝・ゲノム学会 (ACMG) が作成したガイドラインおよび国際的データベース ClinVar<sup>注2)</sup>に基づいて病的バリエーションか否かを分類したところ、205 個の遺伝子バリエーションが病的バリエーションであると判定されました。

これらの病的バリエーションの遺伝子ごとの保有割合を疾患群のデータと大腸がんのゲノム解析において作成した対照群 23,780 人のデータで比較したところ、*BRCA1/2*、および *ATM* の 3 遺伝子が膀胱がん発症と関連することが統計学的に明らかとなりました。また、これらの 3 遺伝子において検出された病的バリエーションのうち、79% のバリエーションは疾患群において一人しか保有していませんでした (図 1)。特に *ATM* 遺伝子のスプライス部位<sup>[6]</sup>のバリエーションの一つは単独で膀胱がんと関連することが認められました。膀胱がん患者の 5.1% は、これらの三つの遺伝子に病的バリエーションを保有していました。

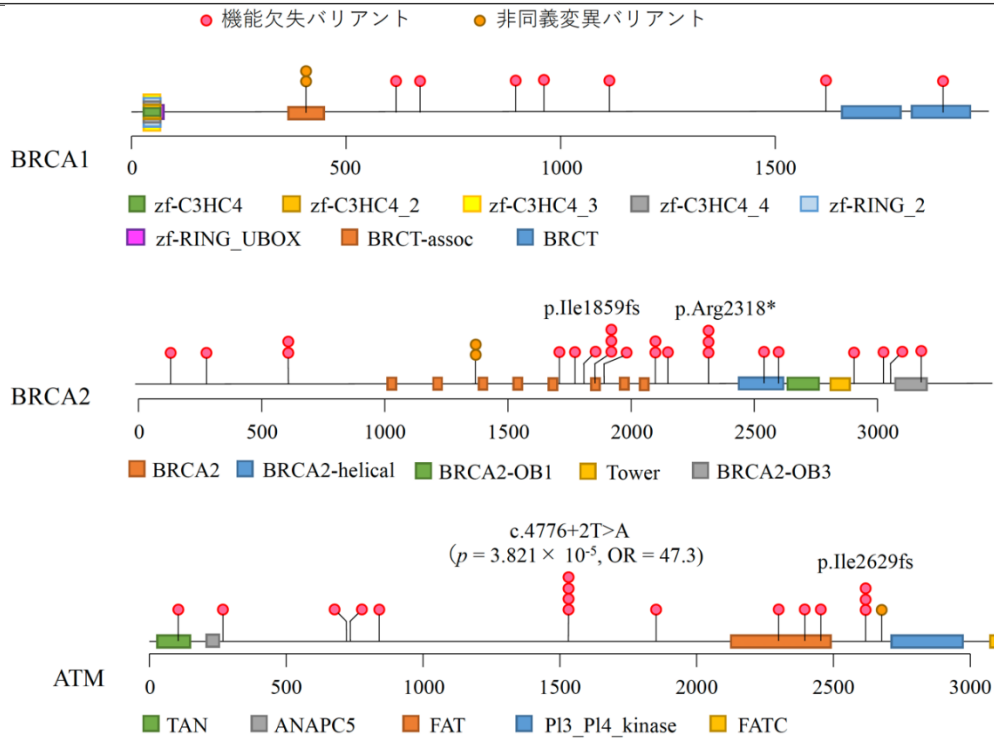


図1 *BRCA1/2* および *ATM* 遺伝子に存在する病的バリエーションの位置と保有人数

各遺伝子について病的バリエーションの位置と保有人数を示したロリポッププロット。横軸がアミノ酸の位置、縦軸がその病的バリエーションを保有する人数を示す。四角は各種ドメインの領域を示す。○印の色は、上記の凡例のようにバリエーションの種類（機能欠失もしくは非同義置換）を示す。最も保有人数が多かった *ATM* 遺伝子のスプライス部位のバリエーションに関しては、ケース・コントロール関連解析の結果も併せて記載している。なお機能欠失バリエーションとは、アミノ酸の翻訳が止まったり、フレームシフト (fs: 塩基の欠失や挿入によってコドンの読み枠がずれる) を起こしたりすることで、アミノ酸の機能がなくなるバリエーションである。非同義置換バリエーションはアミノ酸配列が変わるバリエーションを指す。

次に、これら 3 遺伝子における病的バリエーション保有者の臨床的な特徴を調べました。まず、病的バリエーションの有無と膀胱がん発症後の生存期間の関係を調べたところ、病的バリエーションの有無は生存期間に影響しないことが明らかになりました (図 2)。

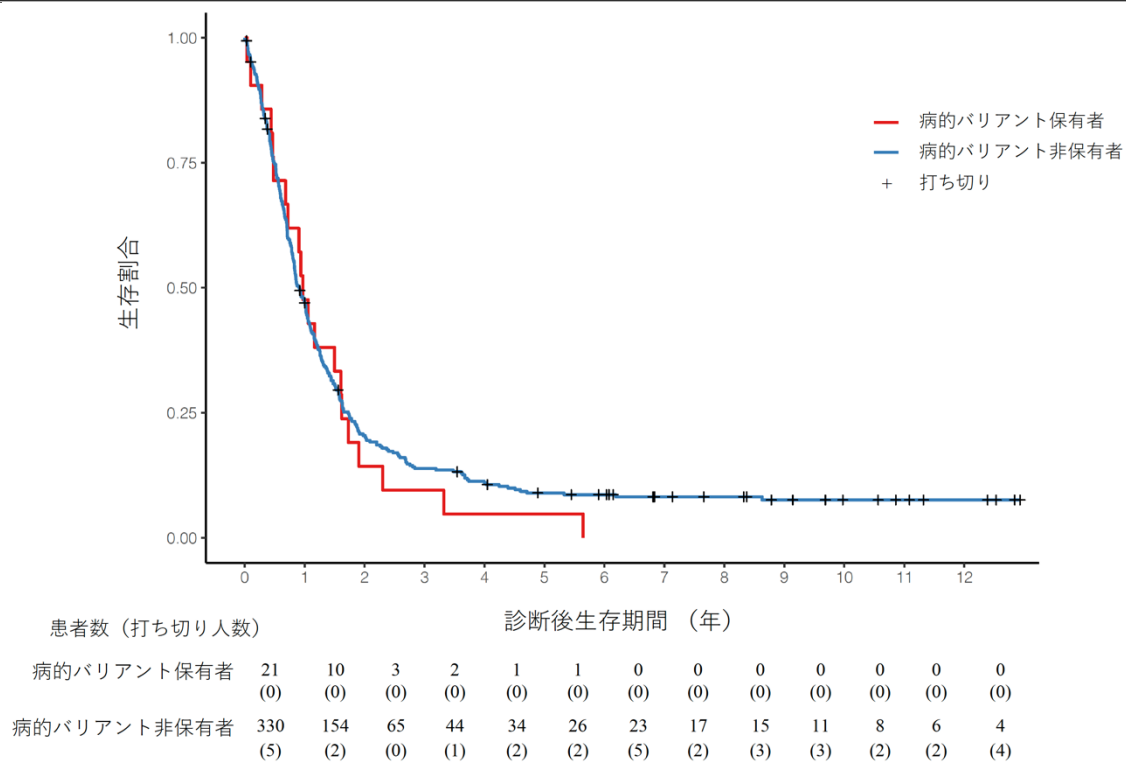


図2 病的バリエント保有者の膵がん診断後生存期間の違い

膵がん診断後の生存期間を示した Kaplan-Meier 曲線。横軸は、膵がん診断後の生存期間を、縦軸は診断時の患者数を 1 とした際の生存患者の割合を示している。グラフの下の数値は、各生存期間における病的バリエント保有者と非保有者の実数を、打ち切り人数（カッコ内）とともに記載している。打ち切りとは、観察期間の最中に目的のイベント以外のなんらかの理由で対象を観察できなくなった場合を指す。縦軸が 0.5 になる生存期間の値が病的バリエントの有無によって大きく変わらないことから、病的バリエントの保有状況は、診断後生存期間に影響しないことが示されている。

また、診断年齢との関係性を調べたところ、過去の桃沢幸秀チームリーダーらによる乳がんや前立腺がんの研究<sup>注 3-4)</sup>で見られたような、病的バリエント保有者は発症年齢が下がるといった傾向は認められませんでした。一方で、病的バリエント保有者は、胃がんや卵巣がんの家族歴を高頻度で保有しており、また重度なリンパ管侵襲<sup>[7]</sup>を示す傾向があることが明らかになりました。

このように、病的バリエント保有者特有の臨床的特徴を明らかにすることは、効率的に遺伝学的検査対象者を絞り込むために重要です。しかし、これまで明らかにされている膵がんの病的バリエント関連臨床情報は、本研究や海外の複数の数百人規模のゲノム研究間で一貫しておらず、依然として遺伝学的検査対象者を有効に絞り込むことは難しいと考えられました。

さらに、本研究では機械学習を用いて臨床情報から病的バリエント有無の予測が可能かを調べました。予測にはバイオバンクジャパンに登録されている臨床情報を使用しました。まず、機械学習を用いた予測が機能するかを調べるために、既に NCCN ガイドラインにて遺伝学的検査対象者の選択基準が実用化されている乳がんにおいて、その精度を確認しました。その結果、NCCN ガイドラインと同程度の精度で、病的バリエントの有無の予測が可能であることを確認で

きました (図 3A)。

そこで、同様の手法を用いて膵がんにて実施したところ、乳がんとは異なり、予測精度は極めて低いことが明らかとなりました (図 3B)。そのため、膵がんでは機械学習を用いても臨床情報に基づく遺伝学的検査対象者の絞り込みは困難であることが示されました。

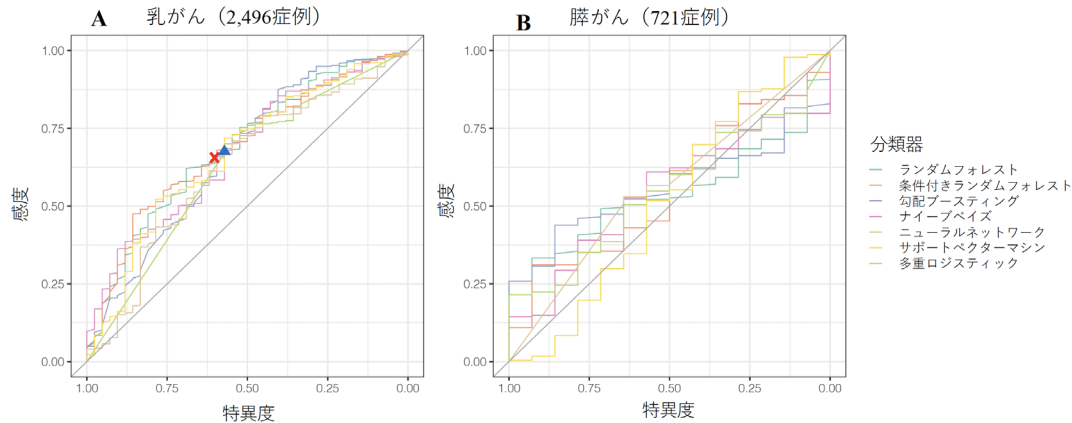


図 3 病的バリエント保有状況を予測する機械学習の予測精度

病的バリエントの有無の予測モデルの精度を示した ROC 曲線。この曲線の下面積が広い方が、より高精度に予測できることを示している。対角線上に存在する場合は、ほとんど予測できていないことを表している。曲線上に存在する▲と×は、乳がんの NCCN ガイドラインをもとに病的バリエントの有無を予測した結果の精度を示している。乳がんでは、機械学習の予測モデルは NCCN ガイドラインと同程度の予測精度を示す一方、膵がんでは ROC 曲線はほぼ対角線上に存在するため、膵がんでの予測精度は極めて低いことが明らかである。

本研究で得られた各バリエントのサマリー情報は、バイオサイエンスデータベースセンター (NBDC) <sup>注5)</sup> に登録されます。NBDC の許可を得れば、今後の研究に自由に使用できます。また、各病的バリエントのサマリー情報は、日本の臨床ゲノム情報統合データベース (MGeND) <sup>注6)</sup> にも登録される予定で、臨床現場における遺伝子バリエントの解釈について重要な情報としての利用が期待されます。

注 2) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>

注 3) 2018 年 10 月 15 日プレスリリース「乳がんの「ゲノム医療」に貢献」

[https://www.riken.jp/press/2018/20181015\\_1/](https://www.riken.jp/press/2018/20181015_1/)

注 4) 2019 年 7 月 17 日プレスリリース「前立腺がんの「ゲノム医療」に貢献」

[https://www.riken.jp/press/2019/20190717\\_1/](https://www.riken.jp/press/2019/20190717_1/)

注 5) <https://biosciencedbc.jp>

注 6) <https://mgend.med.kyoto-u.ac.jp/>

### 3. 今後の期待

今回明らかにした遺伝子・疾患発症リスク・臨床情報の大規模データは、今後、膵がんの患者一人一人にあったゲノム医療体制を構築する上で重要な情報になると期待できます。

また、今回複数の手法を用いて膵がん患者での病的バリエーション保有者予測の難しさが示されたことから、日本人膵がんにおいても臨床的特徴から遺伝子検査対象者を効果的に選別することは依然困難であると考えられます。一方で、日本人の膵がん患者の3.4%は *BRCA1/2* 遺伝子の病的バリエーションを保有していたことから、将来的に一定の膵がん患者において PARP 阻害薬が有効であることが期待でき、遺伝学的検査の重要性は今後一層高まると考えられます。

## 4. 論文情報

<タイトル>

Genetic characterization of pancreatic cancer patients and prediction of carrier status of germline pathogenic variants in cancer-predisposing genes

<著者名>

Keijiro Mizukami, Yusuke Iwasaki, Eiryō Kawakami, Makoto Hirata, Yoichiro Kamatani, Koichi Matsuda, Mikiko Endo, Kokichi Sugano, Teruhiko Yoshida, Yoshinori Murakami, Hidewaki Nakagawa, Amanda B. Spurdle, Yukihide Momozawa,

<雑誌>

EBioMedicine

<DOI>

10.1016/j.ebiom.2020.103033

## 5. 補足説明

### [1] 遺伝子バリエーション、病的バリエーション

ヒトの DNA 配列は 30 億の塩基対からなるが、その配列の個人間の違いを遺伝子バリエーションという。そのうち、疾患発症の原因となるものを病的バリエーションと呼ぶ。

### [2] バイオバンク・ジャパン

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、研究者へ分譲を行っている。2003 年から東京大学医科学研究所内に設置されている。

### [3] 機械学習

コンピュータが大量のデータから規則性や判断基準を学習し、それに基づいて未知のデータを分類する技術。

### [4] 家族性膵がん

膵がん罹患した第一度近親者（親子、兄弟姉妹）を 2 人以上有する膵がんのこと。

### [5] PARP 阻害剤

DNA の相同組換え修復機構が機能していないがん細胞に、特異的に細胞死を誘導する新しい分子標的薬のこと。

## [6] スプライス部位

遺伝子の転写産物においてイントロンが除去されエキソン同士が結合する反応をRNA スプライシングと呼ぶが、この反応に必要で塩基配列の保存性が高い遺伝子上の領域のこと。

## [7] リンパ管侵襲

病理検査にて、切除したがん組織の中のリンパ管にがん細胞が入り込んでいる状態をいう。

## 6. 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（理研）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（みずかみ けいじろう）  
 チームリーダー 桃沢 幸秀（ももざわ ゆきひで）  
 TEL：045-503-9326（桃沢） FAX：045-503-9606（桃沢）  
 E-mail：momozawa[at]riken.jp（桃沢）

東京大学医科学研究所 人癌病因遺伝子分野  
 教授 村上 善則（むらかみ よしのり）  
 TEL：03-5449-5260 E-mail：ymurakam[at]ims.u-tokyo.ac.jp

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（かまたに よういちろう）  
 （理研 生命医科学研究センター ゲノム解析応用研究チーム 客員主管研究員）  
 TEL：03-5449-5286 E-mail：kamatani.yoichiro[at]edu.k.u-tokyo.ac.jp

国立がん研究センター遺伝子診療部門  
 部門長 吉田 輝彦（よしだ てるひこ）  
 栃木県立がんセンター  
 ゲノムセンター長 菅野 康吉（すがの こうきち）



桃沢 幸秀



---

**<機関窓口>**

\* 今般の新型コロナウイルス感染症対策として、理化学研究所では在宅勤務を実施しておりますので、メールにてお問い合わせ願います。

理化学研究所 広報室 報道担当

E-mail : ex-press[at]riken.jp

東京大学医科学研究所 国際学術連携室 (広報)

TEL : 090-9832-9760 E-mail : koho[at]ims.u-tokyo.ac.jp

東京大学大学院新領域創成科学研究科 広報室

TEL : 04-7136-5450 Email : press[at]k.u-tokyo.ac.jp

国立研究開発法人国立がん研究センター

企画戦略局 広報企画室

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL : 03-3542-2511 (代表) FAX : 03-3542-2545

E-mail : ncc-admin@ncc.go.jp

※上記の[at]は@に置き換えてください。

---