



国立がん研究センター
研究所
National Cancer Center Research Institute

国際共同研究により世界最大規模の腎臓がんの全ゲノム解析を実施 日本人の7割に未知の発がん要因を発見

国立がん研究センター研究所 がんゲノミクス研究分野
分野長 柴田 龍弘
外来研究員 深川 彰彦



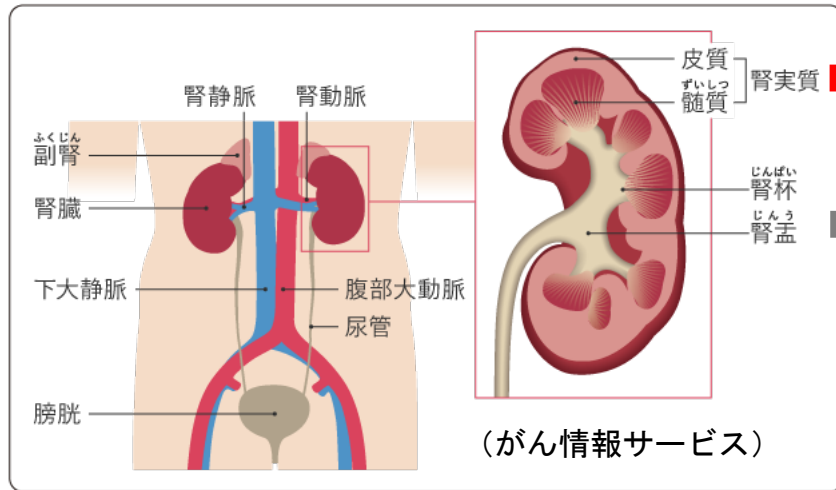
Geographic variation of mutagenic exposures in kidney cancer genomes

Nature, 掲載日：2024年5月1日（英国時間）付 <https://www.nature.com/articles/s41586-024-07368-2>

本論文内容のポイント

1. 日本を含む11か国の国際共同研究により過去最大の962症例の腎細胞がんの全ゲノム解析を実施しました。
2. 全ゲノム解析並びに変異シグネチャー解析の結果、日本人の腎細胞がんの7割に、他国ではほとんど見られない未知の発がん要因が存在することが明らかになりました。
3. これまで知られている危険因子が腎細胞がんの発症に及ぼすメカニズムとして、喫煙のように直接がんゲノムに傷を付ける因子と、それ以外の因子が複合的に関与して腎細胞がんを発症させているものがあることが分かりました。
4. 本研究で明らかとなった未知の発がん要因やそのメカニズムなどについてさらに研究を進めることにより、日本における腎細胞がんに対する新たな予防法や治療法の開発が期待されます。

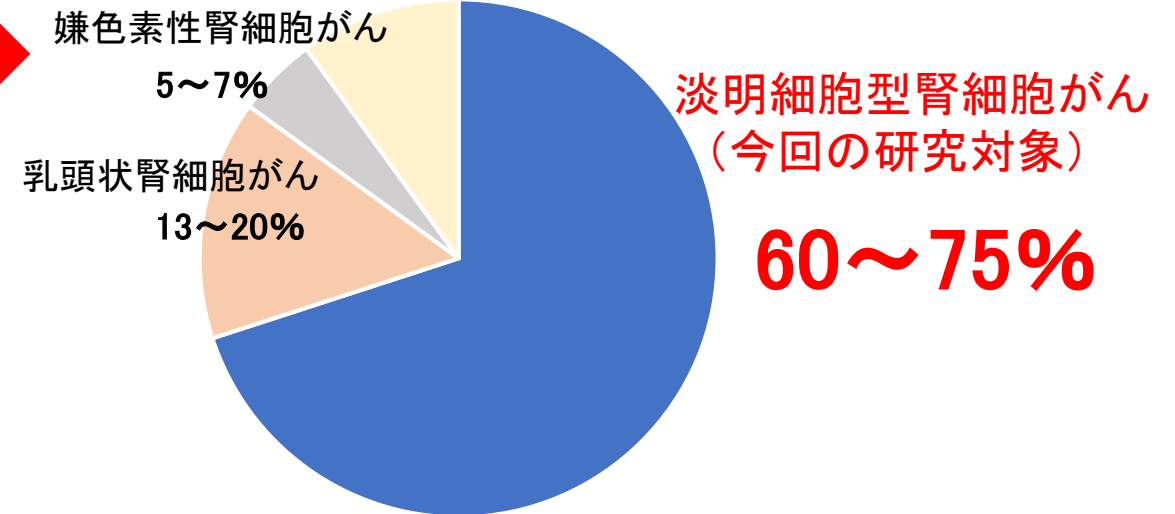
腎臓に発生するがん



腎細胞がん
80~90%

腎盂がん

腎細胞がんの組織型



日本における腎臓がん・尿路がんの現状



腎臓がんの危険因子

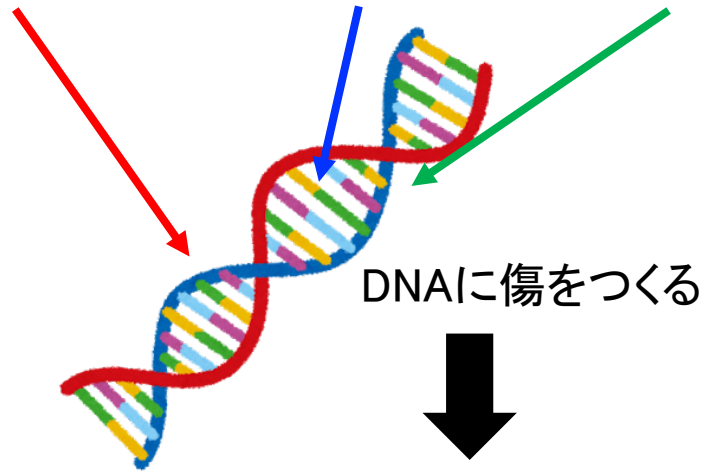
1. 環境要因
生活習慣病(肥満、高血圧、糖尿病)、喫煙、飲酒、腎透析
2. 発がん物質暴露(アリストロキア酸など)
東欧や台湾で問題
3. 遺伝要因(VHL遺伝子など):
腎細胞がん全体の約5%



喫煙

紫外線

発がん物質



DNAに傷をつくる

突然変異(ミューテーション)

ドライバー遺伝子の異常→がんの原因

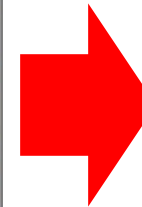
DNAの変異には「個性」があり、それぞれの原因ごとに変異の特徴があり、その特徴のことを「変異シグネチャー」と呼ぶ。

変異シグネチャー解析は、それぞれの症例における変異の特徴を抽出する解析法。

例えるならば、

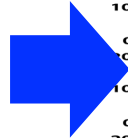
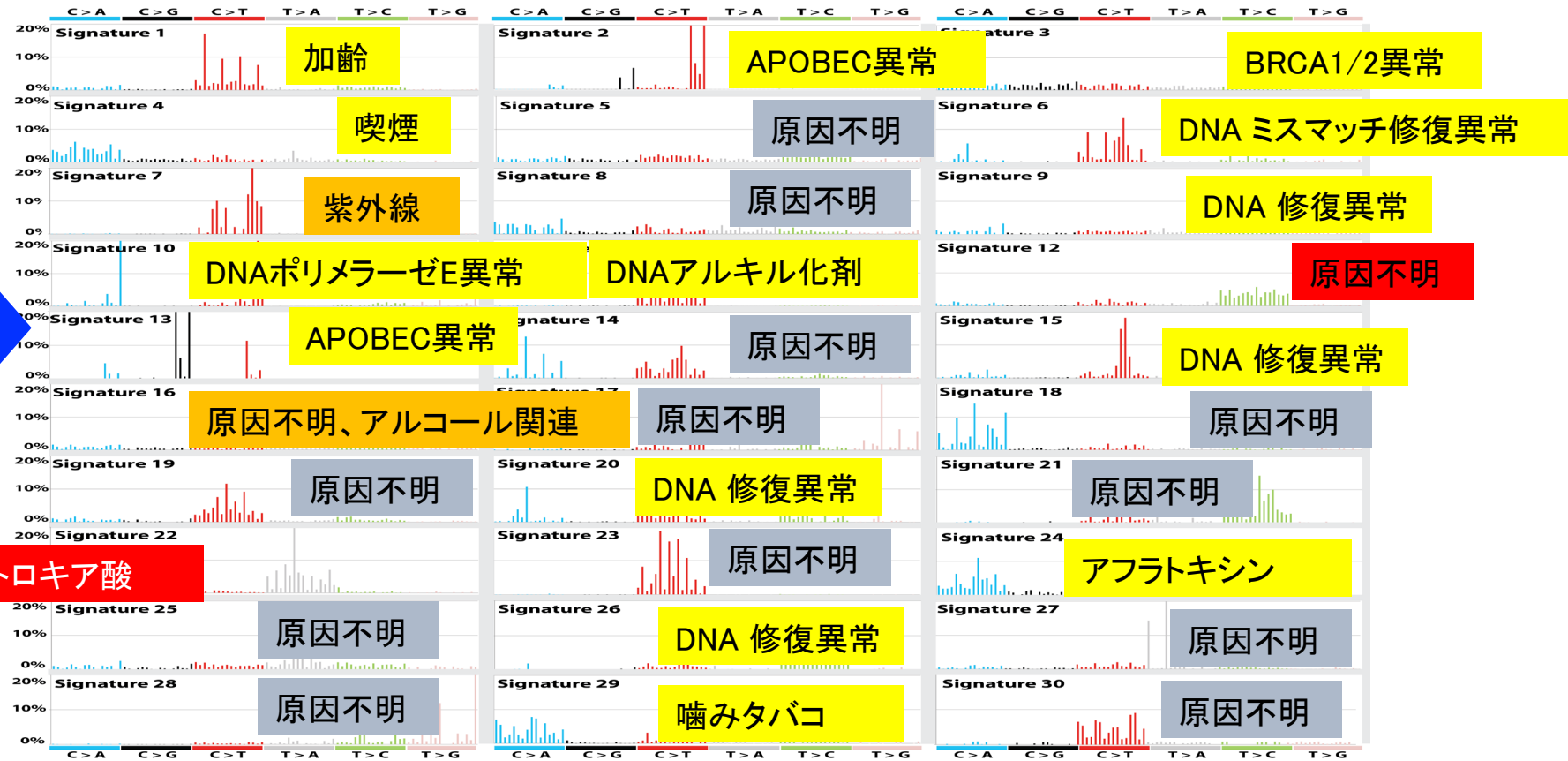


「ある症例のがんゲノム」という絵を見て…

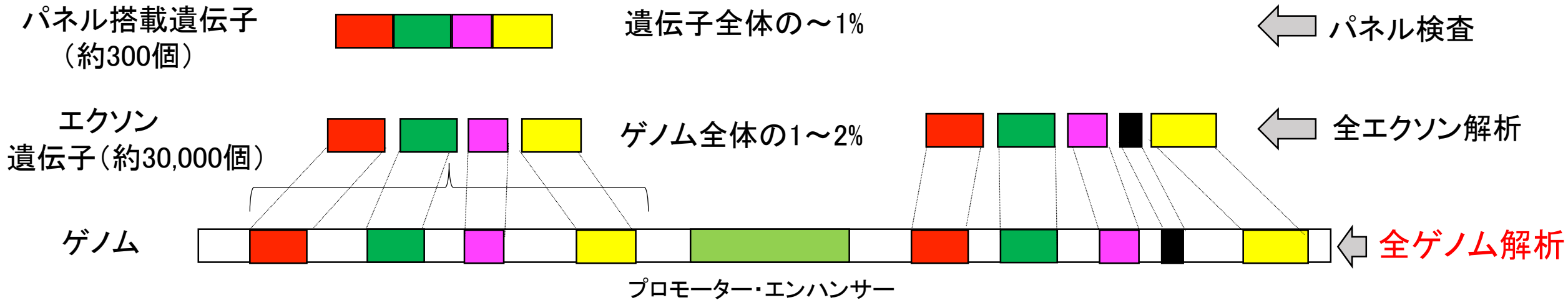


どの絵の具がどのくらい使われているのかを計算する

大事な点は、それぞれの絵の具が、がんの原因と対応していること



つまり、どの絵の具が使われているのかがわかれば、そのがんの原因が何だったのかということが推定できる。現在までに50種類以上の変異シグネチャー(絵の具)があることが知られている。そのうち3分の1はゲノム修復の異常、3分の1は環境要因によるものであることが判明しているが、残り3分の1は未だ原因不明である。



がんで見られる体細胞ゲノム異常

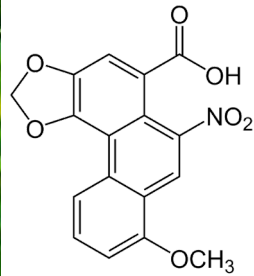
- 点突然変異 (ネオアンチゲン)
- 変異シグネチャー
- 染色体再構成
- コピー数異常
- ウイルスゲノム挿入
- テロメア異常
- トランスポゾン挿入

| | 点突然変異・生殖細胞系列多型 | Total mutation burden ネオアンチゲン | 変異シグネチャー | 染色体再構成 | コピー数異常 | ウイルスゲノム挿入 |
|---------|----------------|----------------------------------|----------|--------|--------------|-----------|
| 全ゲノム解析 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 全エクソン解析 | △ (エクソン領域のみ) | ○ | △ (偏りあり) | △ | △ (エクソン領域のみ) | × |
| パネル検査 | △ (標的遺伝子のみ) | △~× | × | △~× | △ (標的遺伝子のみ) | × |

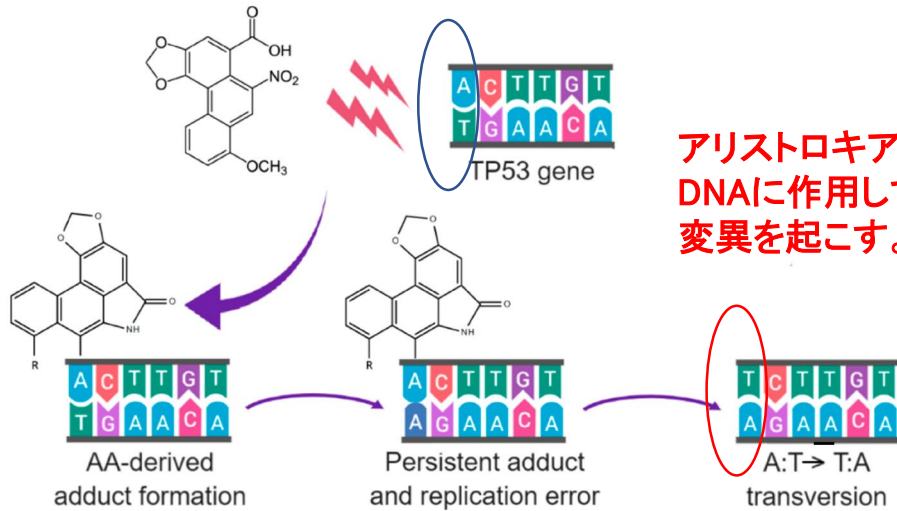
変異シグネチャー解析のためには全ゲノム解析が必要

アリストロキア酸(発がん物質)による発がんの調査と予防(欧州)

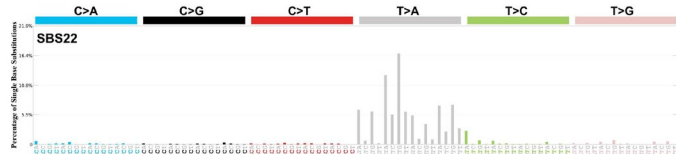
アリストロキア酸(Aristolochic acid)



ウマノスズクサ属の植物に含まれる。海外ではハーブ、ダイエット薬や漢方薬(中国・台湾)に含まれている場合がある。

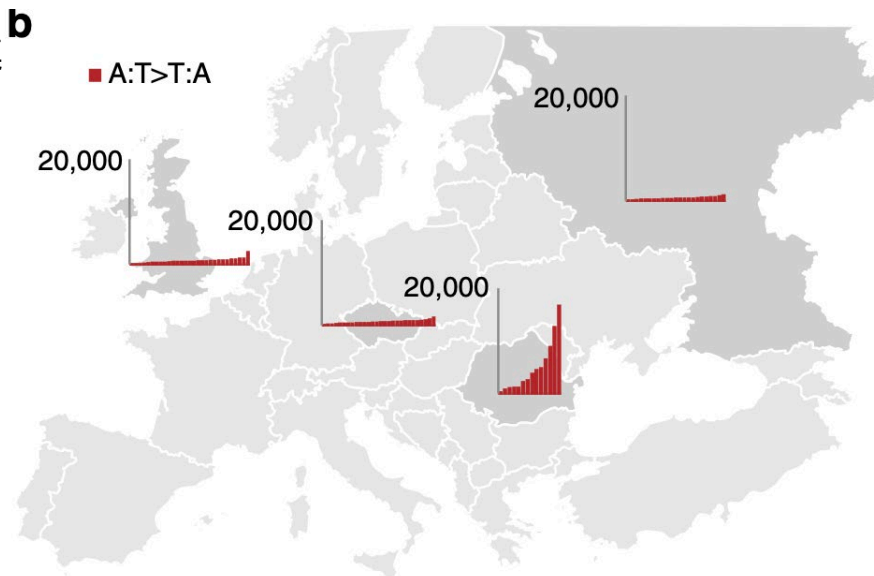


アリストロキア酸 (AA)はDNAに作用して、T→A型の変異を起こす。



◀アリストロキア酸による変異シグネチャー

ヨーロッパ横断的に腎臓がんの全ゲノム解析を行った所、ルーマニアの腎臓がんでは特徴的にアリストロキア酸による変異シグネチャーが見つかった。

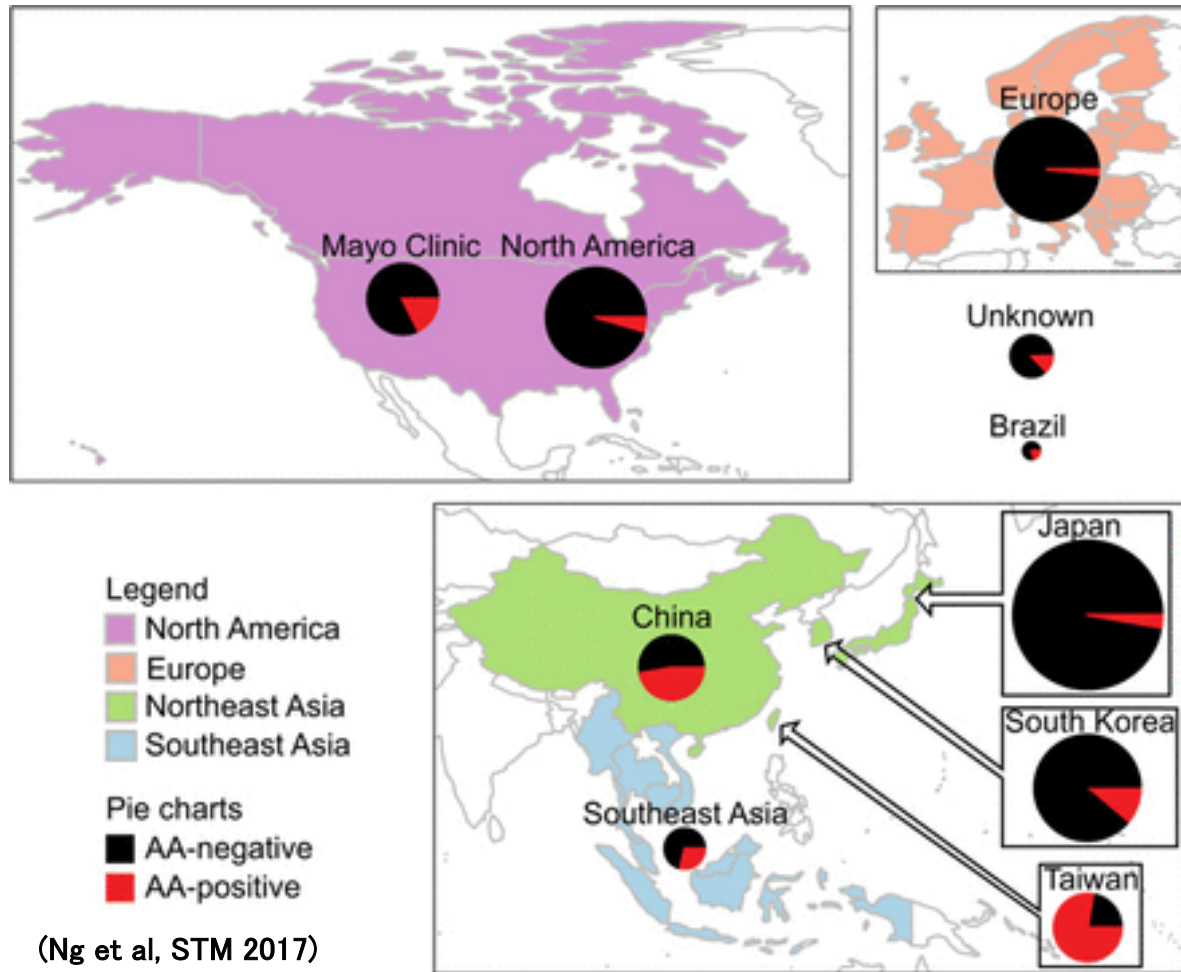


(Scelo et al, *Nat Commun* 2014)

小麦に混在していたウマノスズクサが原因でクロアチアやセルビアなどバルカン半島の国の農家に流行していた腎不全と尿路がん(バルカン腎症)は知られていた。しかし、ルーマニアの腎臓がんでは高頻度に見られることは、これまで知られていなかった。

同様のアリストロキア酸由来変異シグネチャーは、アジアにおいても腎臓・膀胱がんや**肝臓がん**で発見

WGSによって検出された各国のアリストロキア酸 (AA)
由来変異シグネチャー陽性**肝臓がん**の割合



台湾では**肝臓がんの78%**に
アリストロキア酸由来変異シグネチャーが見つかった。

中国(47%)や**日本(2.7%)**の症例にも
同様のシグネチャーが見つまっている。

がん全ゲノム解析データを活用することで、
日本における様々な発がん要因(職業がんを含む)・頻度をモニタリングし、がんの予防に活用可能

国際共同研究による変異シグネチャー解析を行い、地球規模での発がん要因の解明と予防への展開を目指す国立がん研究センターはMutographs projectのパートナー研究機関として参画



英国王立がん研究基金(Cancer Research UK)並びに米国がん研究所(National Cancer Institute)によって設立され、がん研究における最も複雑な課題に取り組み、新たな知見を広げ、研究のさらなる進展や科学的な創造性を高めることを目的とするグローバルな資金配分プラットフォーム。
Mutographs projectは**Cancer Grand Challenges**で進められているプロジェクトの一つ。

◀2021年10月27日プレスリリース
[国際共同研究による食道がん全ゲノム解析 日本人食道がん](#)に特徴的な発がんメカニズムを発見

日本グループの研究は、革新的がん医療実用化研究事業(国立研究開発法人日本医療研究開発機構):国際共同研究に資する大規模日本人がんゲノム・オミックス・臨床データ統合解析とゲノム予防・医療推進並びに国立がん研究センターがん研究開発費(2020-A7)によって支援されている。



▼これまでのMutographs projectの成果はこちらをご覧ください。
[国際連携を含めた大規模ながんゲノム解読](#)



Paul Brennan 博士
(WHO 国際がん研究機関)



Michael Stratton博士
(英国サンガー研究所)

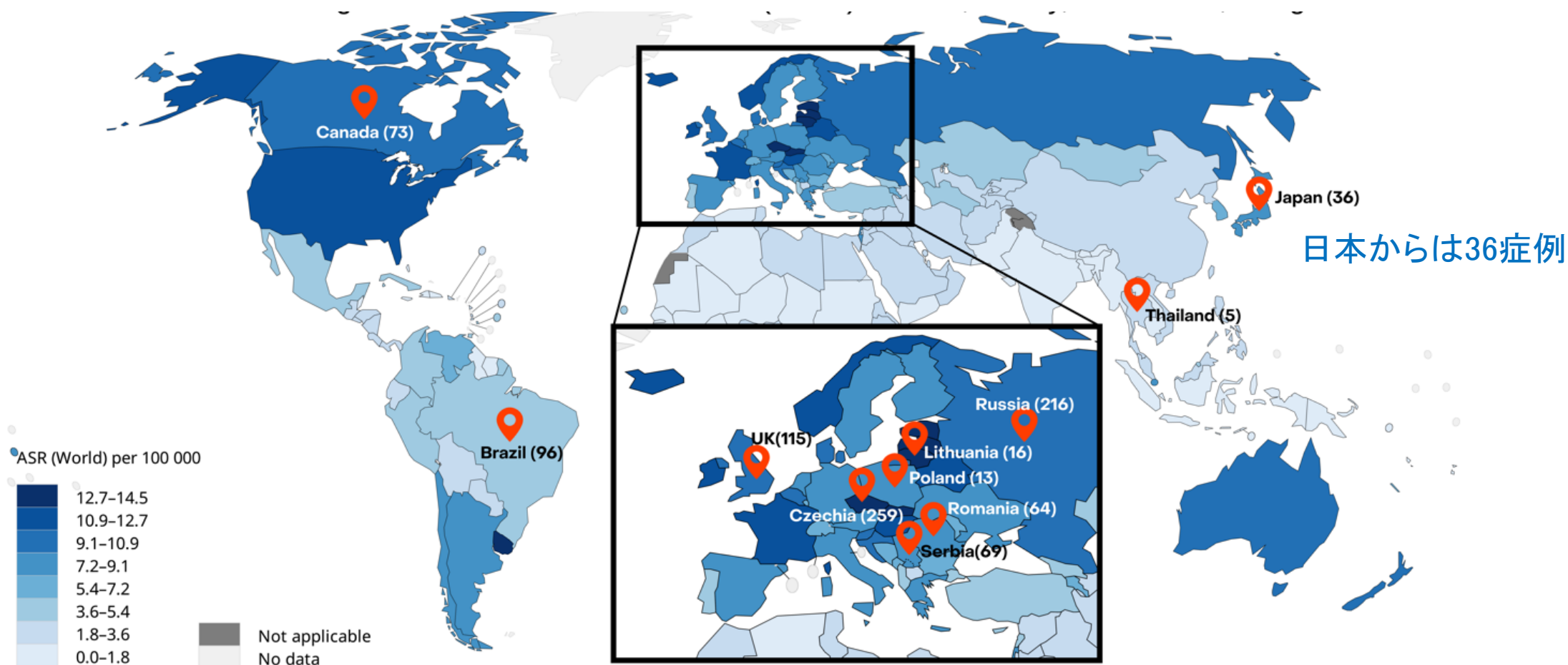
National Cancer Center (NCC), Japan

Contributor of sequenced data for colorectal, kidney, pancreatic, and oesophageal cancers, 700 sets in total, expanding the project's coverage to East Asia. The NCC drives the nation's research for personally optimized cancer treatments based on genomic information. With an edge in chemical carcinogenesis and cancer prevention, and the full spectrum of cancer research from prevention, diagnosis to treatment, the NCC brings insight to the project.



GRAND CHALLENGE
THE TOUGHEST PROBLEMS NEED THE BRIGHTEST MINDS

発症頻度が異なる11カ国から962 症例の腎細胞がん検体を収集し、全ゲノム解析を実施



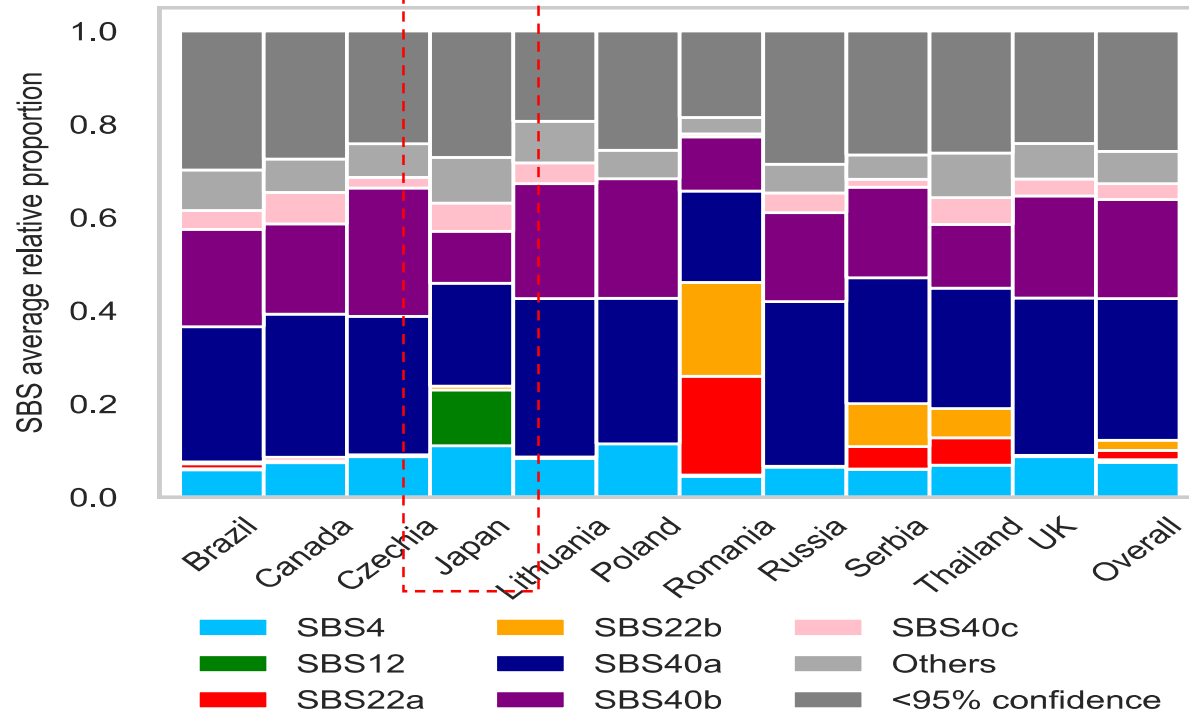
All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2020
Map production: IARC
(<http://gco.iarc.fr/today>)
World Health Organization

© International Agency for Research on Cancer 2020
All rights reserved

日本人淡明細胞型腎細胞がんの7割に特徴的な変異シグネチャー※を発見

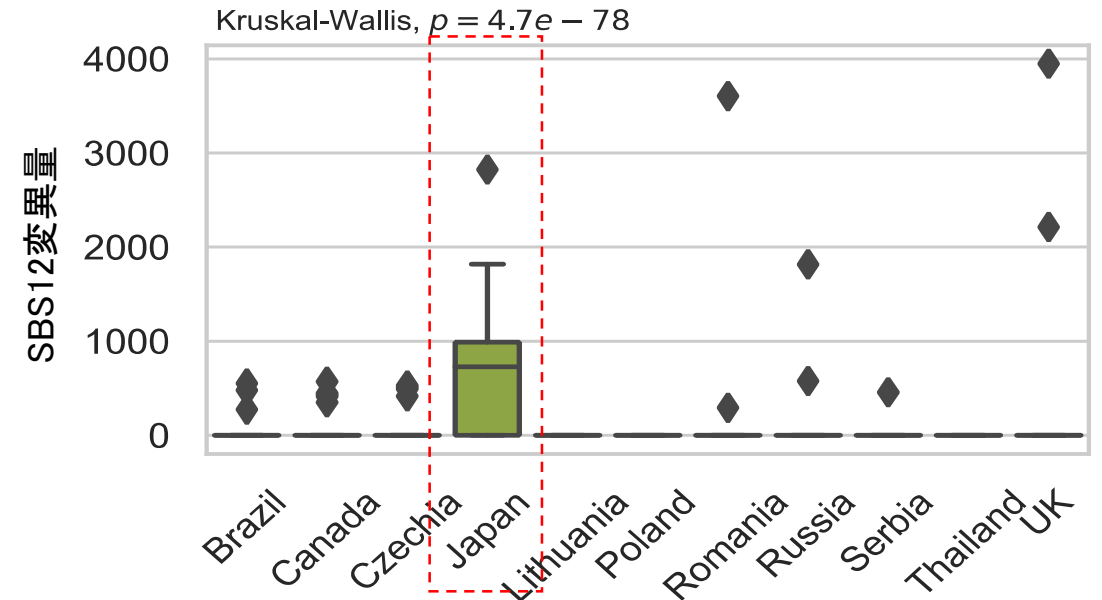
国別の変異シグネチャーの分布



SBS4は喫煙が原因、SBS12は原因不明、SBS22a/22bはアリストロキア酸が原因、SBS40a/b/cは原因不明

* SBS40a/b/cが全ての地域で見られるというのも重要な発見

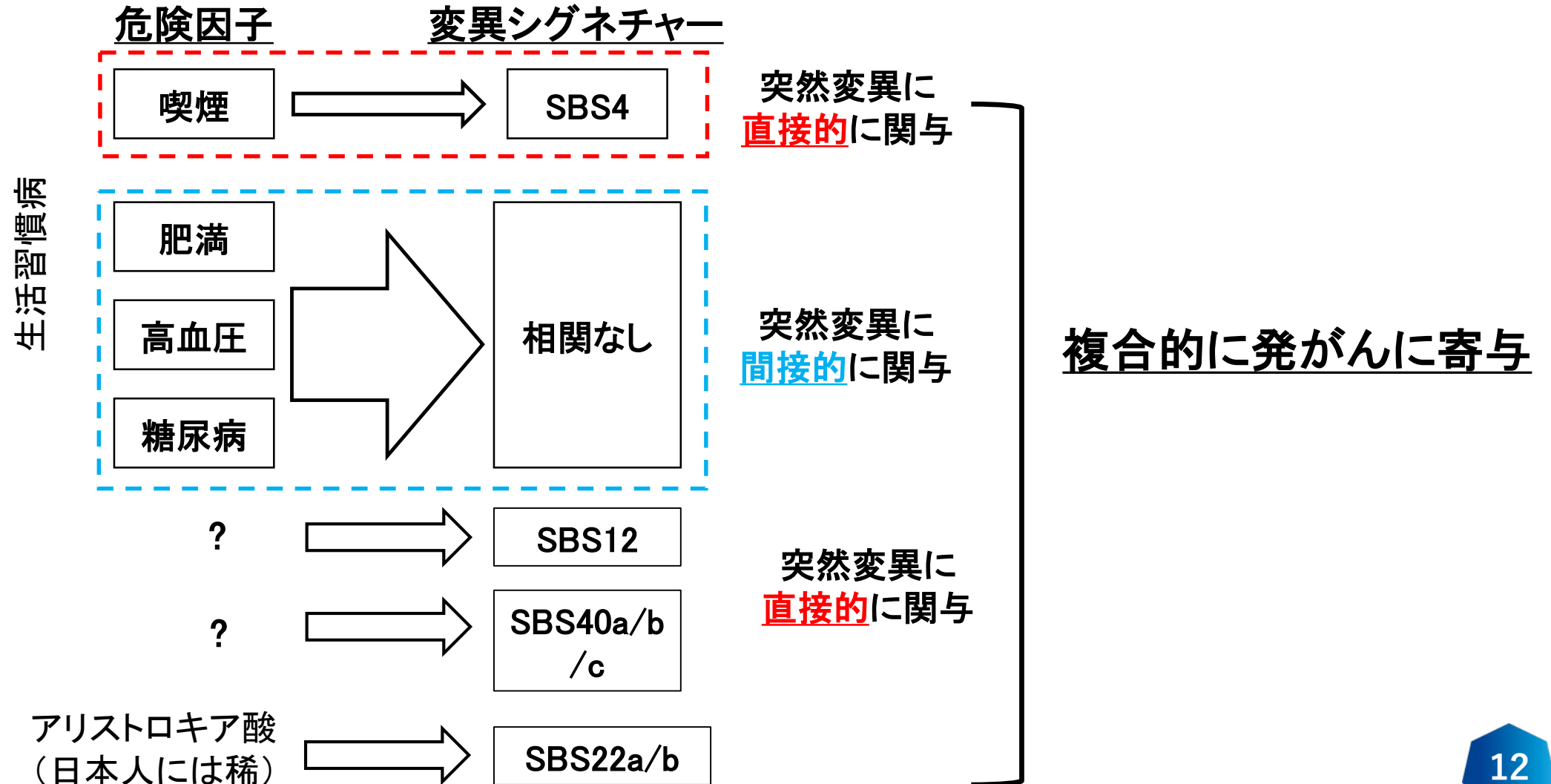
※変異シグネチャーSingle Base Substitution(1塩基変異):SBSと呼ぶ。



日本人症例の72%でSBS12が検出されたが、他の国では2%程度

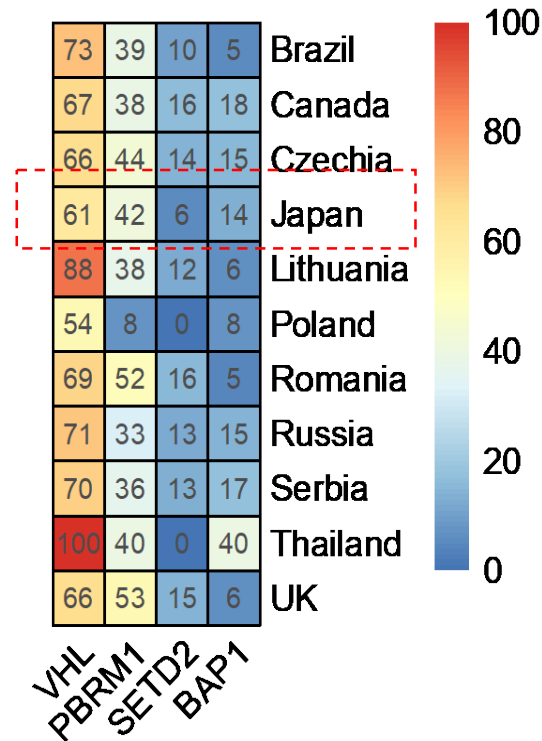
追加の日本人61症例においても75% (46/61)でSBS12が検出

腎細胞がんの危険因子が発がんに至るメカニズムは、危険因子によって異なることを発見



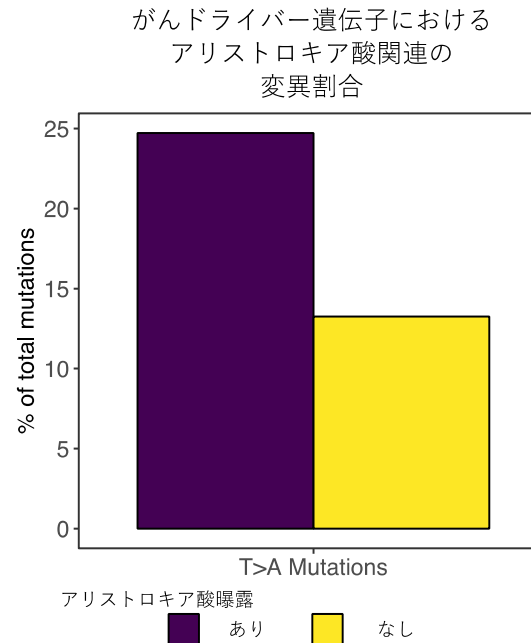
腎細胞がんのドライバー異常と変異シグネチャーの関係

国別の主な突然変異症例の割合



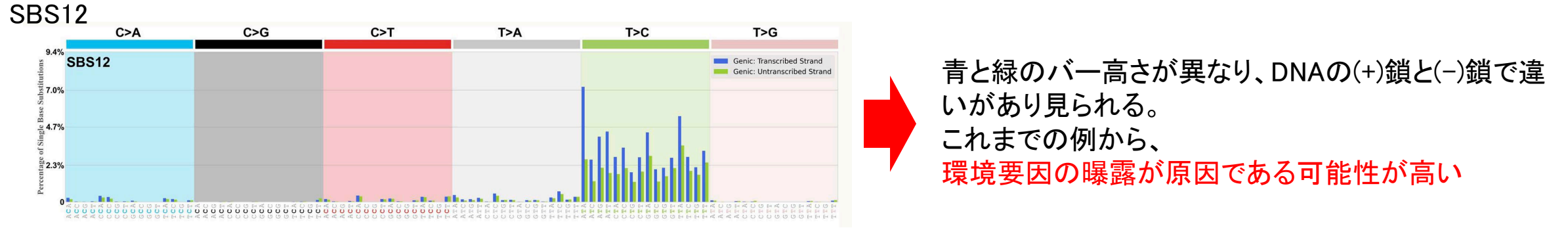
主要なドライバー異常については特に日本人症例で突出しているものはない。

日本人症例で多く検出されたSBS12は、がんドライバー遺伝子変異に特に多いわけではありませんでした。
この理由としては、まだSBS12を持つ症例の全ゲノム解析データが少なく、十分な統計解析ができなかったことが考えられます。

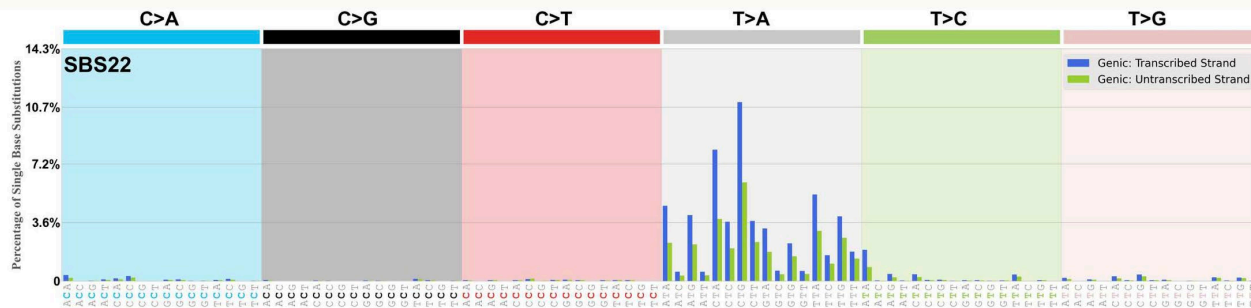


アリストロキア酸関連変異は、がんドライバー変異にも見られた。

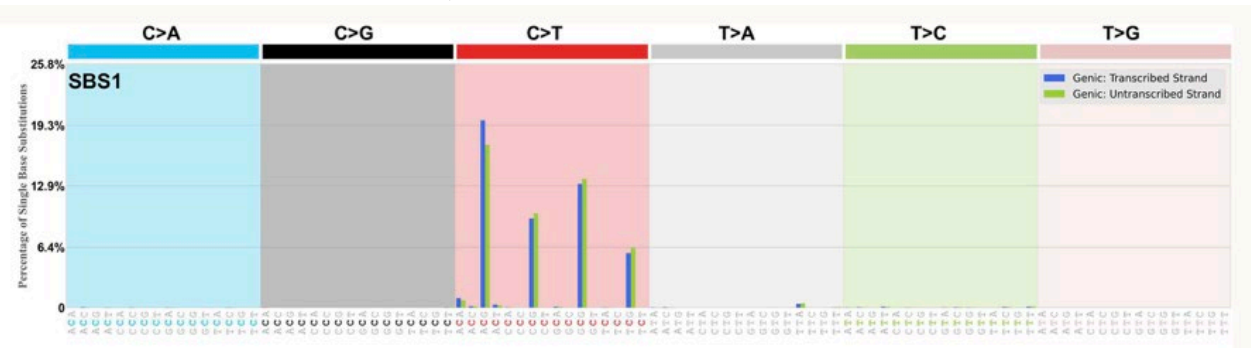
SBS12はDNAの(+鎖と(-鎖)で違いがあり、環境要因の曝露の可能性が示唆



アリストリキア酸による変異シグネチャー(SBS22)

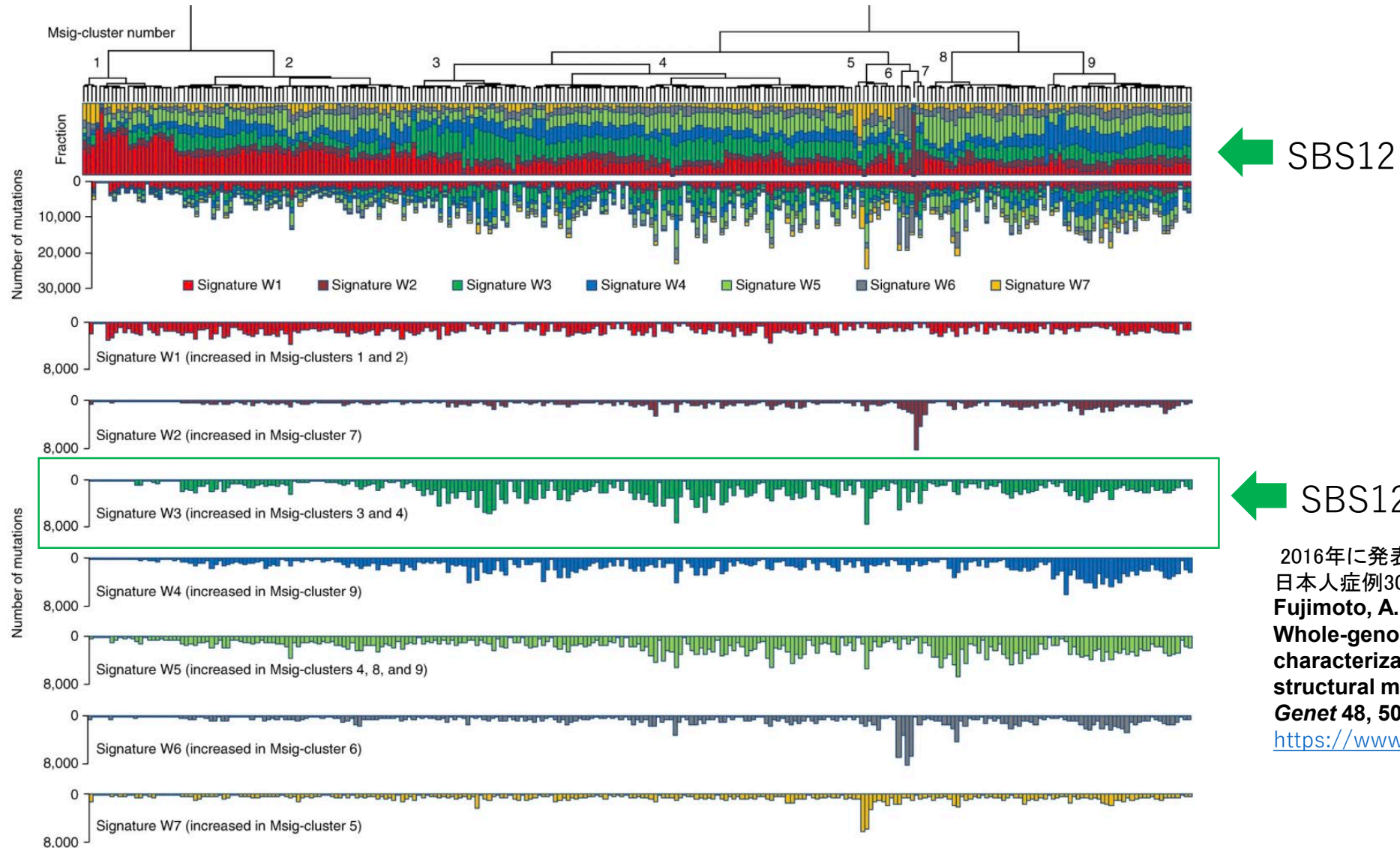


違いの無い例: 加齢による変異シグネチャー(SBS1)



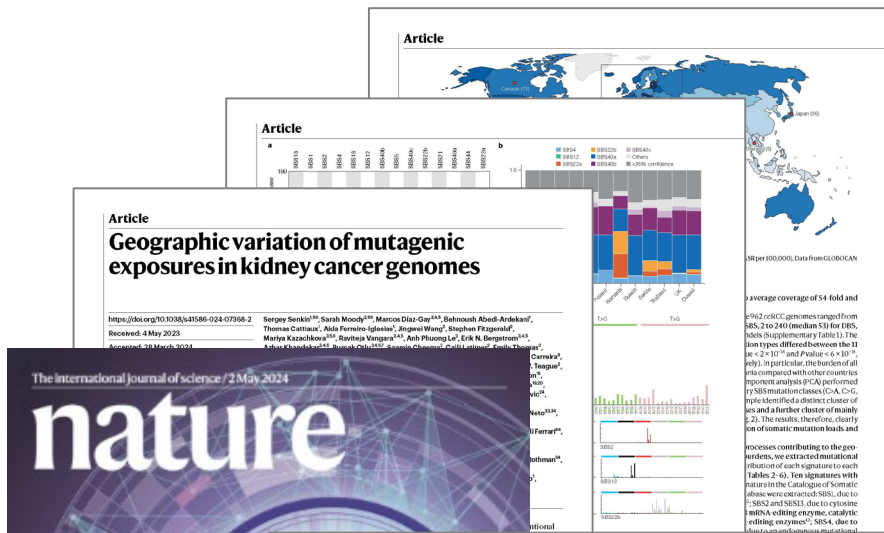
加齢の場合は、特定の環境曝露ではなく偶発的な変異

過去の研究から、日本人肝臓がんにおいてもSBS12が検出されている



2016年に発表された
日本人症例300症例の全ゲノム解析結果
Fujimoto, A., Furuta, M., Totoki, Y. et al.
**Whole-genome mutational landscape and
characterization of noncoding and
structural mutations in liver cancer. *Nat
Genet* 48, 500–509 (2016)**
<https://www.nature.com/articles/ng.3547>

1. 未知の発がん要因 (SBS12の要因) の同定 (がん検体から得られたDNAを用いた質量分析解析など) (WHO 国際がん研究機関と計画中)
2. 日本国内各地域における未知の発がん要因の分布 (**大規模な日本人腎細胞がん全ゲノム解析**) (日本医療研究開発機構に相談中) + アジア各国における分布の調査と疫学研究 (WHO 国際がん研究機関と計画中)
3. 未知の発がん要因がどういったがんドライバー異常を起こしているのか (**大規模な日本人腎細胞がん症例全ゲノム解析**)
4. 未知の発がん要因が腎臓がん・肝臓がん以外に日本人のがんの発生に関係しているのか (全ゲノム解析等実行計画で集積された日本人がん全ゲノムデータを用いた解析)
(→アリストロキア酸の変異シグネチャーは、腎細胞がん、肝臓がん以外に膀胱がん、尿路がんでも検出されている)



...As with exposure to aristolochic acid in southeastern Europe, it is possible that tens of millions of individuals in East Asia are exposed to a potent mutagen, and identification of the source and extent of exposure must be a **public health priority**.

Article

manner by which it is ingested and whether the exposure continues today are uncertain, and further definition of the source and extent of this exposure is required in order to provide a foundation for public health action.

The existence of the mutagenic exposures underlying SBS12 and SBS40b were not previously suspected, and their causative agents are unknown. Based on current information, the exposure causing SBS12 is restricted to Japan. However, larger studies are now indicated to explore the geographical extent of exposure in Japan and neighbouring countries, and the proportions of their populations that have been exposed. Studies of Japanese migrants to other countries are also likely to be informative regarding the potential source of exposure. In the first instance, this will be achievable by further sequencing of kidney and hepatocellular cancer genomes. However, studies of normal tissues using recently reported sequencing methods that enable detection of somatic mutations in normal cells²⁵, and particularly relatively accessible ones such as cells in urine that can be prospectively collected, may enable large population-based studies providing better characterization of the exposure and its consequences. As with exposure to aristolochic acid in southeastern Europe, it is possible that tens of millions of individuals in East Asia are exposed to a potent mutagen, and identification of the source and extent of exposure must be a **public health priority**.

In contrast to aristolochic acid and the agent that causes SBS12, the exposure underlying SBS40b appears to be globally ubiquitous. It causes mutations predominantly in ccRCC, with much lower burdens in other cancer types, and generates mutation loads that correlate strongly with age and sex. There are few clues as to its origin or nature. The incidence rates of ccRCC vary approximately eightfold across

Finally, the substantial geographical variability of SBS12, SBS22a and SBS22b, with most countries not showing evidence of exposure, raises the possibility that additional mutational signature studies of ccRCC involving more countries may reveal further mutagenic exposures. Furthermore, the results relating to SBS40b highlight the prospect that a significant proportion of global cancer burden may be caused by relatively ubiquitous exposures that are not readily detectable by classical cancer epidemiology studies. The conduct of large-scale whole-genome sequencing for other cancer sites across high- and low-risk populations around the world would seem to be an appropriate strategy for detecting such novel cancer-causing agents.

Online content

Any methods, additional references, Nature Portfolio reporting summaries, source data, extended data, supplementary information, acknowledgements, peer review information; details of author contributions and competing interests; and statements of data and code availability are available at <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07368-2>.

1. Brennan, P. & Davey-Smith, G. Identifying novel causes of cancers to enhance cancer prevention: new strategies are needed. *J. Natl. Cancer Inst.* **114**, 353–360 (2022).
2. Hsieh, J. J. et al. Renal cell carcinoma. *Nat. Rev. Dis. Primers* **3**, 17009 (2017).
3. Koh, G., Degasperi, A., Zou, X., Momen, S. & Nik-Zainal, S. Mutational signatures: emerging concepts, caveats and clinical applications. *Nat. Rev. Cancer* **21**, 619–637 (2021).
4. Alexandrov, L. B. et al. The repertoire of mutational signatures in human cancer. *Nature* **578**, 94–101 (2020).
5. Soslo, G. et al. Variation in genomic landscape of clear cell renal cell carcinoma across Europe. *Nat. Commun.* **5**, 5135 (2014).
6. Mitchell, T. J. et al. Tracing the landscape of genetic events in the evolution of clear cell renal cell

P.8

今回の日本人に特徴的な変異シグネチャーの原因解明とその広がりについて調査することは、
“public health priority”
(保健衛生上優先すべき問題)
であると記載