

若年発症肺腺がんの一部に *BRCA2* や *TP53* 遺伝子の遺伝的要因が関与することを解明 日本人の若年発症肺腺がんを対象とした初の大規模ゲノム解析の成果

2025 年 7 月 9 日

発表者

国立研究開発法人国立がん研究センター、愛知県がんセンター、国立大学法人東京大学医科学研究所
地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター、公立大学法人福島県立医科大学、
国立大学法人秋田大学、国立大学法人信州大学、国立大学法人群馬大学、
国立大学法人滋賀医科大学、日本赤十字社医療センター、慶應義塾大学医学部
国立健康危機管理研究機構、国立研究開発法人国立循環器病研究センター
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター、国立研究開発法人国立長寿医療研究センター
国立研究開発法人国立成育医療研究センター、国立大学法人東京科学大学、学校法人日本医科大学

発表のポイント

- 日本人の肺腺がん 1,773 症例で全ゲノム・全エクソームシーケンス解析を行い、若年発症例(40 歳以下)での特徴を調べました。
- 解析の結果、若年発症例では非若年発症例と比較して *BRCA2* や *TP53* 遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーション(生まれつき持っている遺伝子の変化)の頻度が高いことが明らかとなりました。
- *BRCA2* 遺伝子の病的バリエーションを有する症例の腫瘍では、切断された DNA 鎖を正確に修復するための相同組み換え修復機構が破綻しており、既存の分子標的薬(PARP 阻害剤)が有効である可能性が示唆されました。
- また、*ALKBH2* 遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションが、若年発症肺腺がん症例の新たなリスク因子として同定されました。
- 今後、遺伝性腫瘍の患者さんが抱える課題等を共有し、遺伝医学の知見を踏まえた新しいがん医療を築く必要性が、本研究により示されました。

概要

国立研究開発法人国立がん研究センター(東京都中央区、理事長:間野博行)、研究所 ゲノム生物学研究分野 白石航也ユニット長、河野隆志分野長、張萌琳外来研究員らは、全国 8 施設からなる研究コンソーシアムを構築し、日本人の肺腺がんについて大規模に解析し、若年(40 歳以下)で発症する肺

腺がんの原因を調べました。

本研究において肺腺がんの若年発症例と非若年発症例を比較した結果、若年発症例では *TP53* 遺伝子、*BRCA2* 遺伝子に生まれつき変異している生殖細胞系列病的バリエーション^{注1}が多くみられることが明らかとなりました。また、*BRCA2* 遺伝子のバリエーションを有する肺腺がん症例では、乳がんや卵巣がんなどでみられる相同組み換え修復機構^{注2}が破綻している特徴が観察されました。これにより、既存の分子標的薬(PARP阻害剤)が有効である可能性が示唆されました。さらに、DNA修復に関わる*ALKBH2* 遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションが、若年発症肺腺がんの原因の一部となることが示唆されました。

40歳以下で発症する肺腺がんは、進行期で発見される場合が多く、予後も不良であることが知られています。今後、遺伝性腫瘍の患者さんが抱える課題等を共有し、遺伝医学の知見を踏まえた新しいがん医療を築く必要性が、本研究により示されました。

本研究成果は、2025年6月15日(米国東部時間)付で、国際学術誌「*Journal of Thoracic Oncology*」にオンライン掲載されました。

背景

肺がんは日本において年間罹患患者数は12万人を超え(全がん種で第2位,2020年)、死亡数は年間7万5千人以上(全がん種で第1位,2023年)と、罹患率・死亡率の観点から重要性の高いがん種です(がん情報サービス)。肺がんは一般的に喫煙などの環境要因が発がんに関与することが知られています。一方で、肺がんのなかで最も頻度が高い肺腺がんは、非喫煙者が約半数を占め、喫煙以外の危険因子の存在が疑われていますが、遺伝的要因との関連性については、欧米、アジアを問わず、これまでエビデンスがほとんどありませんでした。

さらに、もう一つの課題として、40歳以下で肺腺がんを発症する若年発症例は、肺がん患者全体の1%未満と稀ではありますが(図1)、進行期で発見される場合が多く、予後不良であることが知られています。私たちは、全国8施設からなる研究コンソーシアムを構築し、これまで日本人の肺腺がんを引き起こす遺伝的要因について明らかにしてきました(参考論文1,2)。今回の研究では、若年発症に着目し、生殖細胞系列病的バリエーションの解析を行うことで、肺腺がんにおける遺伝的要因の関与を調べました。

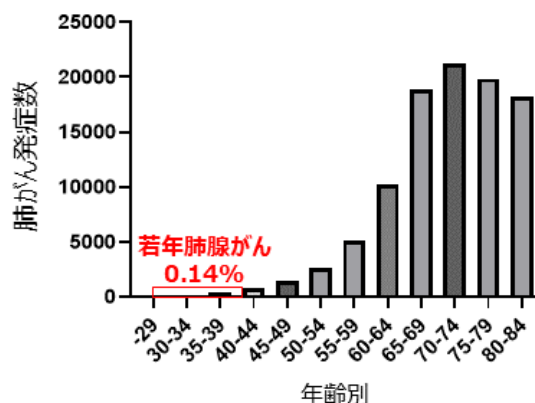


図1.がん登録情報に基づく2015年における年齢別肺がん発症数

研究方法

日本人の肺腺がんについて、血液 DNA を対象に全ゲノム・全エクソームシーケンス解析^{注3}を行い、若年発症例と非若年発症例での生殖細胞系列病的バリエントを比較しました。また、一部の症例については、がん組織の DNA を解析し、体細胞変異の頻度や相同組み換え修復機構の破綻を調べました。

さらに、肺腺がん症例と非がん症例の血液 DNA を用いてゲノム解析を行い、新たな生殖細胞系列病的バリエントを探索・同定しました。

研究結果

1. 若年発症肺腺がんの発生に関わる既知遺伝子の生殖細胞系列病的バリエントを同定

1,773 例の肺腺がんについて、40 歳以下の若年発症例(348 名)と41 歳以上の非若年発症例(1,425 名)の血液 DNA を比較した結果、若年発症例では *TP53* 遺伝子と *BRCA2* 遺伝子の生殖細胞系列病的バリエント陽性症例が多く、*TP53* 遺伝子では非若年発症例が 0.14%であるのに対し、若年発症例では 2.9%、*BRCA2* 遺伝子では非若年発症例が 0.21%であるのに対し、若年発症例では 1.7%でした(図2)。*TP53* 遺伝子は幼少期から様々ながんを発症するリー・フラウメニ症候群^{注4}、*BRCA2* 遺伝子は遺伝性乳がん卵巣がん^{注5}の原因遺伝子として知られていますが、若年発症肺腺がんの要因でもあることが示唆されました。

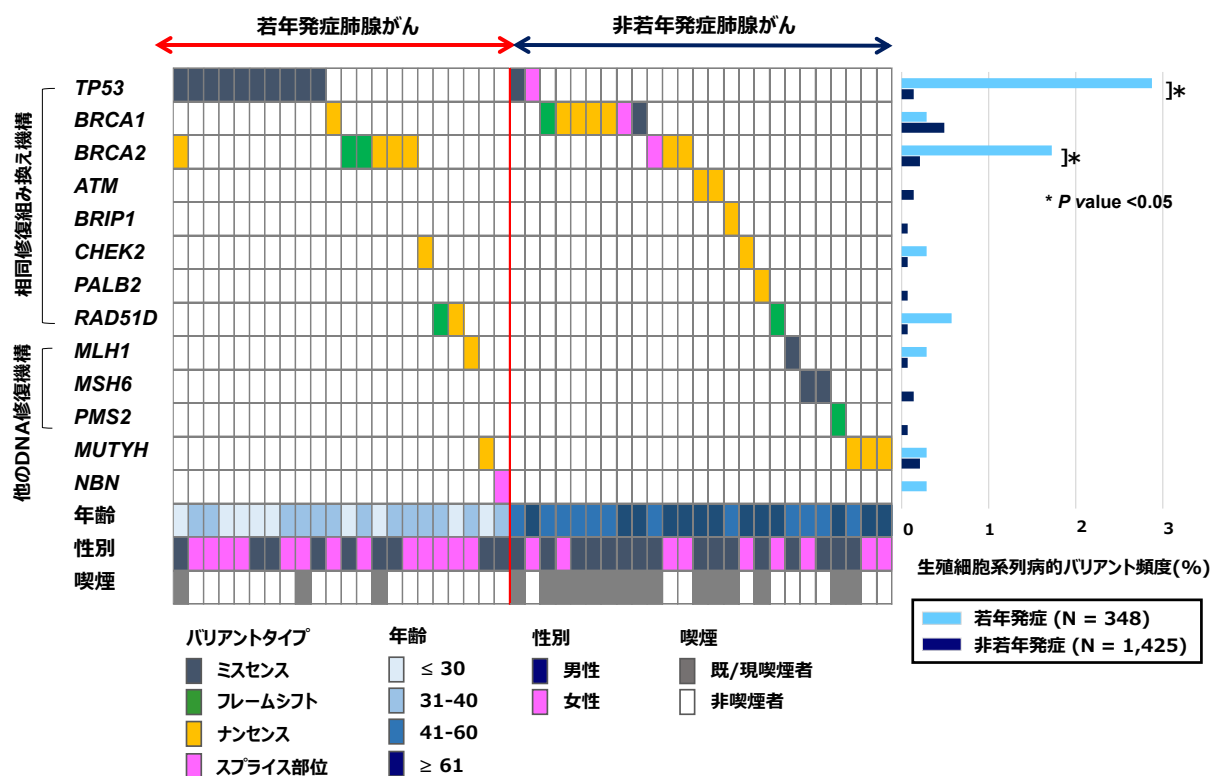


図 2.肺腺がん患者で検出された生殖細胞系列病的バリエント

2. *BRCA2* 遺伝子の病的バリエントを有する肺腺がんの特徴

生殖細胞系列病的バリエントを有する症例(14 例)に発生した肺腺がんの体細胞変異(後天的に生

じる遺伝子変異)^{注6}の特徴を調べました(図3)。その結果、BRCA2 遺伝子の病的バリエントを有する肺腺がんの腫瘍組織でも、乳がん、卵巣がんなどでみられるような相同組み換え修復機構の破綻が3例中2例で観察されました。BRCA2 遺伝子の変異を持つ乳がんや卵巣がんに対してはDNA修復経路を標的とするPARP阻害剤^{注7}による治療が有効であることが分かっており、本研究結果はBRCA2 遺伝子の病的バリエントを有する肺腺がんでもPARP阻害剤が有効である可能性を示唆しています。

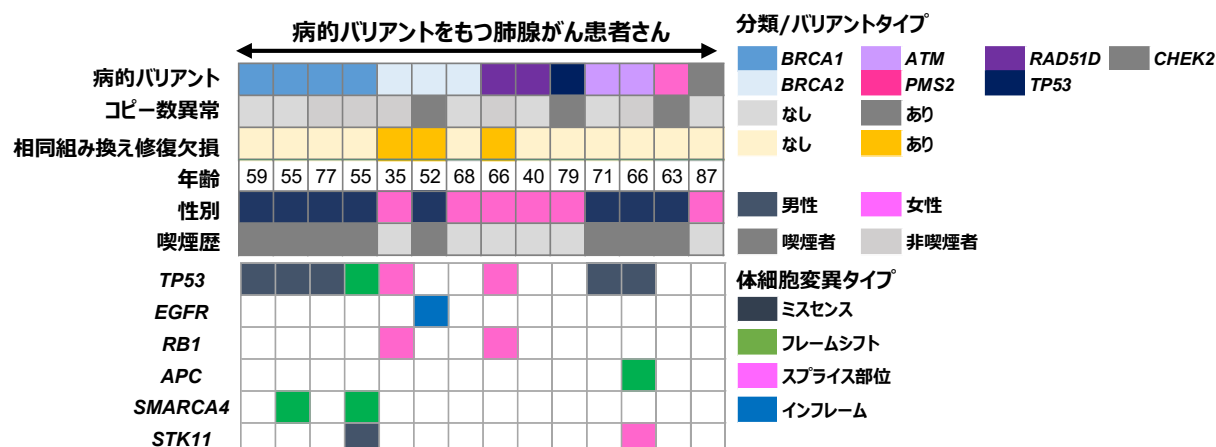


図3. 生殖細胞系列病的バリエントを有する症例の腫瘍でみられる体細胞遺伝子変化

3. 若年発症肺腺がん症例の腫瘍組織におけるドライバーがん遺伝子変異

肺腺がんの若年発症例(57例)と非若年発症例(1,280例)の腫瘍組織を用いて全エクソンシーケンス解析を行った結果、がん細胞に生じているドライバーがん遺伝子^{注8}変異の分布は、二群間で大きく異なっていました(図4)。若年発症例では、分子標的治療の効果の高いALK融合遺伝子やRET融合遺伝子の陽性例が多く存在しました。

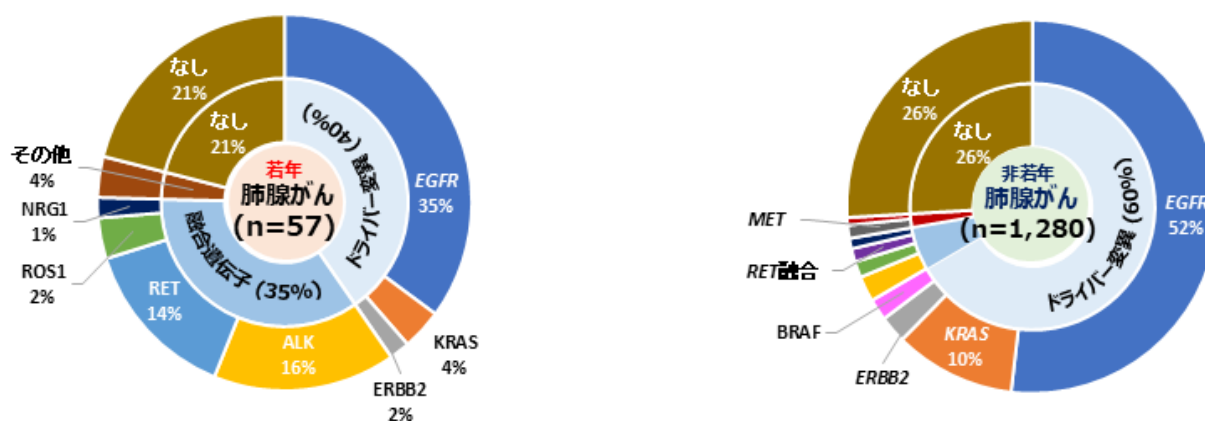


図4. 肺腺がん組織におけるドライバーがん遺伝子変異の頻度

4. 肺腺がんの若年発症に関わる新たなリスク遺伝子を同定

肺腺がんの若年発症例における生殖細胞系列病的バリエントを調べるため、肺がん症例(10,302名)と非がん症例(7,898名)を対象に遺伝性腫瘍やDNA修復メカニズムに関連する450個の遺伝子を解析する症例対照研究を行った結果、DNA修復に関わる遺伝子ALKBH2の機能欠失型バリエント^{注9}が、

肺腺がんの若年発症リスク(オッズ比=2.26)となることが示されました。

展望

本研究において、遺伝的要因が肺腺がんの若年発症に関わっていることが明らかになりました。若年発症の肺腺がん症例では、環境要因だけでなく生殖細胞系列病的バリエーションにも注視して診療することが重要であると考えられます。また、遺伝的要因のある肺腺がん症例では、腫瘍組織に特徴的な変化が見られ、分子標的治療の対象となり得ることも示唆されました。

今後、遺伝性腫瘍の患者さんが抱える課題等を共有し、遺伝医学の知見を踏まえた新しいがん医療を築く必要性が、本研究により示されました。

謝辞

今回の研究では、NCC バイオバンク、バイオバンク・ジャパン、NCBN(ナショナルセンターバイオバンクネットワーク)などのバイオバンクやコンソーシアムに参加する病院の患者さんの試料・情報を活用することで、大規模な解析を行い、若年発症肺腺がんでは *BRCA2* や *TP53* 遺伝子の病的バリエーションが有力な危険因子となることを示すことができました。今回の研究に試料提供を頂きました肺がん患者さんやバイオバンク事業に関わる NCC バイオバンク関係者、がんに関わっていない協力者や NCBN、バイオバンク・ジャパンの関係者など、多くの皆様に深く感謝いたします。

論文情報

雑誌名: *Journal of Thoracic Oncology*

タイトル: Genomic profiles of pathogenic and moderate-penetrance germline variants associated with risk of early-onset lung adenocarcinoma

著者: Hourin Cho, Kouya Shiraishi (責任著者), Kuniko Sunami, Yukihide Momozawa, Tatsuya Yoshida, Shingo Matsumoto, Koichi Matsuda, Motonobu Saito, Akiteru Goto, Takayuki Honda, Akifumi Mochizuki, Masahiro Torasawa, Yataro Daigo, Kimihiro Shimizu, Hideo Kunitoh, Yukihiro Yoshida, Makoto Hirata, Yoko Shimada, Michiko Ueki, Hanako Ono, Masahiro Gotoh, Yukiko Shimoda Igawa, Akiko Tateishi, Yoh Yamaguchi, Ryoko Inaba Higashiyama, Erika Machida, Motoki Iwasaki, Yosuke Kawai, Hiroyuki Yasuda, Junko Hamamoto, Issei Imoto, Hirokazu Matsushita, Sadaaki Takata, Tomomi Aoi, Syuzo Kaneko, Aya Kuchiba, , Akihiko Shimomura, Maki Fukami, Kotaro Hattori, Kouichi Ozaki, Yoshihiro Asano, NCBN Controls WGS Consortium, Biobank Japan Project, Atsushi Takano, Masashi Kobayashi, Yohei Miyagi, Kazumi Tanaka, Hiroyuki Suzuki, Takumi Yamaura, , Teruhiko Yoshida, Yasushi Goto, Hidehito Horinouchi, Yasunari Miyazaki, Hidemi Ito, Haruhiko Nakayama, Toshiteru Nagashima, Yoichi Ohtaki, Kazuhiro Imai, Yoshihiro Minamiya, Kenichi Okubo, Johji Inazawa, Yuichi Shiraishi, Katsushi Tokunaga, Yoichiro Kamatani, Yasushi Yatabe, Koichi Goto, Masahiro Tsuboi, Shun-ichi Watanabe, Yuichiro Ohe, Yoshinori Murakami, Keitaro Matsuo, Ryuji Hamamoto, Takahshi Kohno

DOI: 10.1016/j.jtho.2025.06.005

掲載日: 2025 年 6 月 15 日

URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086425007646>

参考文献

1 Shiraishi K, Okada Y, Takahashi A, et al. Association of variations in HLA class II and other loci with susceptibility to EGFR-mutated lung adenocarcinoma. Nat Commun. 2016; 7:12451.

2 Shiraishi K, Takahashi A, Momozawa Y, et al. Identification of telomere maintenance gene variations related to lung adenocarcinoma risk by genome-wide association and whole genome sequencing analyses. Cancer Commun (Lond). 2024; 44(2):287-293.

研究費

- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

革新的がん医療実用化研究事業

「肺がん等の全ゲノム配列データおよび臨床情報等の収集と解析に基づく創薬等のイノベーションの創出のための基盤研究」

研究代表者名: 河野隆志、プロジェクトマネージャー: 白石航也

- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

次世代がん医療加速化研究事業

「遺伝性がんを用いた若年発症がんで同定された遺伝的要因の検証研究並びに早期診断法の開発」

研究代表者名: 白石航也

- 若手研究

科学研究費助成事業

「若年発症肺腺がんにおける遺伝的要因の同定」

研究代表者名: 張萌琳

- 内閣府科学技術・イノベーション推進事務局

研究開発と Society 5.0 との橋渡しプログラム (BRIDGE)

「医療デジタルツインの発展に資するデジタル医療データバンク構想」

研究代表者名: 浜本隆二

用語解説

(注 1) 生殖細胞系列病的バリエント

生まれつき持っている遺伝子の中に生じている、病気の原因となる変化 (変異) を「生殖細胞系列病的バリエント」といいます。この変化は親から子へ受け継がれる可能性があり、がんなどの病気にかかりやすい体質の原因となる遺伝的要因があります。今回の研究では、生殖細胞系列病的バリエントが若くして

肺腺がんを発症する原因の一つであることが分かりました。

(注 2) 相同組み換え修復機構

DNA に傷が付いたときに正確に元通りに直す仕組みの 1 つで、DNA の両方の鎖が切れる「二本鎖切断」を修復します。正常な DNA を手本にして、壊れた DNA を正確に修復します。この仕組みがうまく働かないと、DNA に多くの異常が蓄積し、がんの原因になります。

(注 3) 全ゲノム・全エクソームシーケンス

次世代シーケンサーと呼ばれる高速の塩基読み取り装置を用いて、ヒトの血液やがん細胞の持つゲノム DNA の配列を読み取る解析手法。全ゲノムシーケンスではゲノムを構成する DNA の塩基配列をすべて解析し、全エクソームシーケンスでは、タンパク質の設計図となる重要な部分(エクソン)だけを調べます。

(注 4) リー・フラウメニ症候群

TP53 遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションを生まれつき有することによって、子どもから大人まで、様々な種類のがんを発症しやすくなる疾患です。このため定期的な精密検査を行い、がんを早期に発見するサーベイランスが勧められます。リー・フラウメニ症候群では、がん治療に放射線治療を用いると、2 次がんのリスクが高くなります。そのため、放射線治療以外の外科的手術や抗がん剤による治療が推奨されます。

※引用元: https://jsht-info.jp/general_public/abouts/li-fraumeni/ (日本遺伝性腫瘍学会)

(注 5) 遺伝性乳がん卵巣がん

遺伝性乳がん卵巣がん(Hereditary Breast and Ovarian Cancer: HBOC)は、BRCA1 または BRCA2 という遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションを生まれつき有することによって、一般の人より高頻度に乳がんや卵巣がんが発症しやすくなる遺伝性の疾患です。HBOC では、発症したがんに特異的に効果が期待できる薬(PARP 阻害剤)があり、再発時の治療や再発予防などに用いられます。

※引用元: https://jsht-info.jp/general_public/abouts/hboc/ (日本遺伝性腫瘍学会)

(注 6) 体細胞変異

後天的に細胞に起きる遺伝子の変化を「体細胞変異」といいます。タバコや紫外線、体内の DNA 修復のエラーなどが原因で起こり、がんなどの病気の原因になります。体細胞変異は親から受け継ぐものではなく、自分の体の中で後から起こる変異です。

(注 7) PARP (パープ) 阻害剤

DNA の修復に関わるタンパク質である PARP(ポリアデノシン 5' ニリン酸リボースポリメラーゼ)の働きを阻害することで、がん細胞の増殖を抑制する分子標的薬です。特に、BRCA1、BRCA2 遺伝子の変異を持つがんに対して有効であることが知られています。

(注 8)ドライバーがん遺伝子

がんの発生および進展に直接寄与する体細胞変異を言います。ドライバーがん遺伝子変異があるとがん細胞は恒常的にシグナル伝達が活性化するため、シグナルを阻害する分子標的薬は従来の殺細胞性抗がん剤よりも特異的かつ高い殺細胞性を示すことが知られています。そのため最適な治療を提供するためには、ドライバーがん遺伝子変異の検出は重要と考えられています。

(注 9) 機能欠失型バリエーション

遺伝子の DNA 配列に変化が生じることで、遺伝子の機能が正常に働かなくなるような遺伝子の変化（バリエーション）を指します。その結果、タンパク質を生成する遺伝子の機能が損なわれ、生成されるタンパク質の構造や機能が変化したり、タンパク質がまったく生成されなくなったりすることで、本来必要なタンパク質がうまく生成されず、病気の発症につながる場合があります。

お問い合わせ先

● 研究に関するお問い合わせ

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

白石 航也

● 広報窓口

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

電話番号: 03-3542-2511 E メール: ncc-admin@ncc.go.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

電話 052-762-6111(内線 2521) E メール k.murakami@aichi-cc.jp

国立大学法人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)

電話番号: 090-9832-9760 E メール: koho@ims.u-tokyo.ac.jp

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター総務企画課

電話番号: 045-520-2222 E メール: Kishigami.17058@kanagawa-pho.jp

公立大学法人福島県立医科大学 広報コミュニケーション室

電話番号: 024-547-1016 E メール: pr-str@fmu.ac.jp

国立大学法人秋田大学 広報課

電話番号: 018-889-3018 E メール: kouhou@jimu.akita-u.ac.jp

国立大学法人信州大学 総務部総務課広報室

電話番号:0263-37-3056 Eメール:shinhp@shinshu-u.ac.jp

国立大学法人群馬大学 昭和地区事務部総務課広報保健学庶務係

電話番号:027-220-7895 Eメール:m-koho@ml.gunma-u.ac.jp

国立大学法人滋賀医科大学 総務企画課広報係

電話番号:077-548-2012 Eメール:hqkouhou@belle.shiga-med.ac.jp

日本赤十字社医療センター 総務部 総務課 広報係

電話番号:03-3400-1311 Eメール:koho@med.jrc.or.jp

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課

電話番号:03-5363-3611 Eメール:med-koho@adst.keio.ac.jp

国立健康危機管理研究機構 危機管理・運営局 広報管理部

電話番号:03-3202-7181 Eメール:press@jihs.go.jp

国立研究開発法人国立循環器病研究センター 企画経営部広報企画室

電話番号:06-6170-1069 (内線 31120) Eメール:kouhou@ml.ncvc.go.jp

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 総務課広報室

電話番号:042-341-2711 Eメール:kouhou@ncnp.go.jp

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター総務課

電話番号:0562-46-2311 Eメール:webadmin@ncgg.go.jp

国立研究開発法人国立成育医療研究センター 広報企画室

電話番号:03-3416-0181 Eメール:koho@ncchd.go.jp

国立大学法人東京科学大学 総務企画部 広報課

電話番号:03-5734-2975 Eメール:media@adm.isct.ac.jp

学校法人日本医科大学 日本医科大学先端医学研究所 事務室

電話番号:03-3822-2131 Eメール:sentankenjimushitsu.group@nms.ac.jp