

PRESS RELEASE

2022 年 1 月 5 日

理化学研究所、東京大学、秋田大学、京都大学  
国立がん研究センター、佐々木研究所附属杏雲堂病院、日本医療研究開発機構

腎がんの「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—

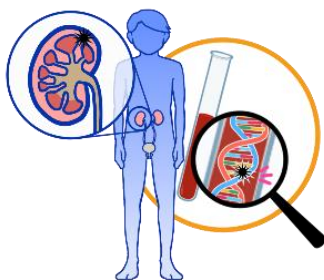
理化学研究所（理研）生命医科学研究センター基盤技術開発研究チームの関根悠哉大学院生リサーチ・アソシエイト、桃沢幸秀チームリーダー、東京大学医科学研究所人癌病因遺伝子分野の村上善則教授、秋田大学大学院医学系研究科の羽渕友則教授、京都大学大学院医学研究科の小川修教授（研究当時）、東京大学大学院新領域創成科学研究科の松田浩一教授、国立がん研究センター遺伝子診療部門の吉田輝彦部門長、佐々木研究所附属杏雲堂病院遺伝子診療科の菅野康吉科長らの共同研究グループ<sup>\*</sup>は、腎がん患者と非がん患者対照群を用いた症例対照研究で世界最大規模となる 7,000 人以上のゲノム DNA 解析を行い、日本人の遺伝性腎がんの原因遺伝子・発症リスク・臨床的特徴を明らかにしました。

本研究成果は、日本人の腎がん患者それぞれに適した治療を行う「ゲノム医療」に貢献すると期待できます。

腎がん患者の約 5%は、一つの病的バリエーション<sup>[1]</sup>が発症の原因と考えられています。しかし、これまでに腎がんの大規模なゲノム解析データは少なく、ゲノム情報を用いた医療の妨げになっていました。

今回、共同研究グループは、腎がん関連遺伝子を含む計 40 個の遺伝性腫瘍に関連する遺伝子について、バイオバンク・ジャパン<sup>[2]</sup>、秋田大学、京都大学が収集した腎がん患者 1,532 人および対照群 5,996 人の DNA を理研で開発したゲノム解析手法を用いて解析し、118 個の病的バリエーションを同定しました。腎がんの病理組織型<sup>[3]</sup>の一つである淡明細胞型腎細胞がん<sup>[3]</sup>患者では 4.1%の患者が病的バリエーションを保有しており、特に TP53 遺伝子<sup>[4]</sup>ががんの発症に強く関わり、東アジア人に特徴的な病的バリエーションが特に影響を与えていることが分かりました。また、非淡明細胞型腎細胞がん<sup>[3]</sup>患者では 5.6%の患者が病的バリエーションを保有しており、特に BAP1 遺伝子、FH 遺伝子が発症に強く関わることや、若く発症する患者に病的バリエーションが多い臨床的特徴も明らかになりました。

本研究は、科学雑誌『Human Molecular Genetics』オンライン版（1 月 5 日付：日本時間 1 月 5 日）に掲載されます。



腎がんのゲノム医療

## ※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)

大学院生リサーチ・アソシエイト 関根 悠哉 (せきね ゆうや)

(秋田大学大学院医学系研究科 腎泌尿器科学講座 大学院生)

技師 岩崎 雄介 (いわさき ゆうすけ)

テクニカルスタッフⅡ 碧井 智美 (あおい ともみ)

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)

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)

秋田大学大学院医学系研究科 腎泌尿器科学講座

教授 羽瀧 友則 (はぶち とものり)

准教授 成田 伸太郎 (なりた しんたろう)

講師 沼倉 一幸 (ぬまくら かずゆき)

京都大学大学院医学研究科 泌尿器科学教室

教授(研究当時) 小川 修 (おがわ おさむ)

(現 大津赤十字病院 病院長)

講師 赤松 秀輔 (あかまつ しゅうすけ)

大学院生 福井 智洋 (ふくい ともひろ)

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

複雑ゲノム形質解析分野

教授 鎌谷 洋一郎 (かまたに よういちろう)

(理化学研究所 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)

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)

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)

医長 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)

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 (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)

## 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」および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)」、上原記念生命科学財団研究助成金、鈴木泌尿器医学振興財団助成金による支援を受けて行われました。

## 1. 背景

腎がんは世界のがん全体の約 2% を占めており、泌尿器科悪性腫瘍においては前立腺がん、膀胱がんに次いで多く、日本では年間約 3 万人が発症しています<sup>注 1)</sup>。腎がんの病理組織型は約 4 分の 3 を占める淡明細胞型腎細胞がん<sup>1)</sup>と非淡明細胞型腎細胞がんの二つに大きく分類されます。腎がん患者のうち、約 5% は遺伝性腎がんであるといわれています。ゲノム配列において、個人の間で一つの塩基の違いを「遺伝子バリエーション<sup>[1]</sup>」といいます。その中でも遺伝性腎がんの発症病因であり、発症リスクを大きく上昇させる「病的バリエーション」が遺伝性腎がんの発症原因と考えられています。

病的バリエーションを同定する遺伝学的検査は、現在日本においても普及が進んでいます。この遺伝学的検査を行うことで、適切な治療方針の決定や、患者の近親者に対する早期のスクリーニング介入などが可能になります。例えば、乳がんや卵巣がんは、*BRCA1* 遺伝子や *BRCA2* 遺伝子に病的バリエーションを保有する患者に対して PARP 阻害薬<sup>[5]</sup>が治療の選択肢となることや、がん未発症の患者に対して乳房や卵巣の予防的切除が日本でも医療保険に適応されるなど、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、腎がんは複数の遺伝性腎がん症候群<sup>[6]</sup>とその原因遺伝子が同定され、原因遺伝子に応じた病理組織型が存在することや予後不良の因子となることが明らかになっていますが、これらの研究は主に海外の研究成果に基づくものであり、日本人での発症リスクや臨床的特徴に関する情報は限定的でした。また、腎がんや *BRCA1* 遺伝子や *BRCA2* 遺伝子などの他のがんに関連が示されている遺伝性腫瘍関連遺伝子では、遺伝子毎のリスクの大きさや臨床的特徴を評価する研究は大規模に実施されていませんでした。

そこで共同研究グループは、日本人の腎がんについて大規模な数のサンプルを使用し、日本人に特徴的な病的バリエーションの存在や病的バリエーション保有者に特徴的な臨床情報を調べました。

注 1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん登録)  
[https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html)

## 2. 研究手法と成果

共同研究グループは、理研で独自に開発したゲノム解析手法<sup>注 2)</sup>を用いて、バイオバンク・ジャパン、秋田大学、京都大学が収集した腎がん患者 1,532 人(淡明細胞型腎細胞がん患者 1,283 人と非淡明細胞型腎細胞がん患者 249 人)およびバイオバンク・ジャパンが収集した対照群 5,996 人の血液から抽出した DNA の塩基配列を解析しました。この解析対象の遺伝子は、腎がんの発症に関連することが知られている遺伝性腎がん関連遺伝子 14 個と、乳がんや大腸がんなど他のがんに関連が知られている遺伝性腫瘍関連遺伝子 26 個の計 40 個としました。解析の結果、2,626 個の遺伝子バリエーションを同定しました。これらの遺伝子バリエーションを一つずつ米国臨床遺伝・ゲノム学会 (ACMG)<sup>注 3)</sup> および米国分子病理

学会 (AMP) 注 4) が作成したガイドラインや、国際的な遺伝子バリエントのデータベースである ClinVar 注 5) に基づき病的バリエントであるか否かを判定したところ、118 個が病的バリエントであると判定されました。

次に、淡明細胞型腎細胞がんとは非淡明細胞型腎細胞がんの病理組織型に分けて解析したところ、1,283 人の淡明細胞型腎細胞がん患者では 4.1% (53 人) が病的バリエントを保有しており、かつ図 1 の緑色で示した遺伝性腫瘍関連遺伝子の病的バリエントの頻度が高いことが分かりました (図 1)。一方で、249 人の非淡明細胞型腎細胞がん患者では 5.6% (14 人) が病的バリエントを保有しており、かつ図 1 の青色で示した遺伝性腎がん関連遺伝子の病的バリエントの頻度が高い結果となりました (図 1)。

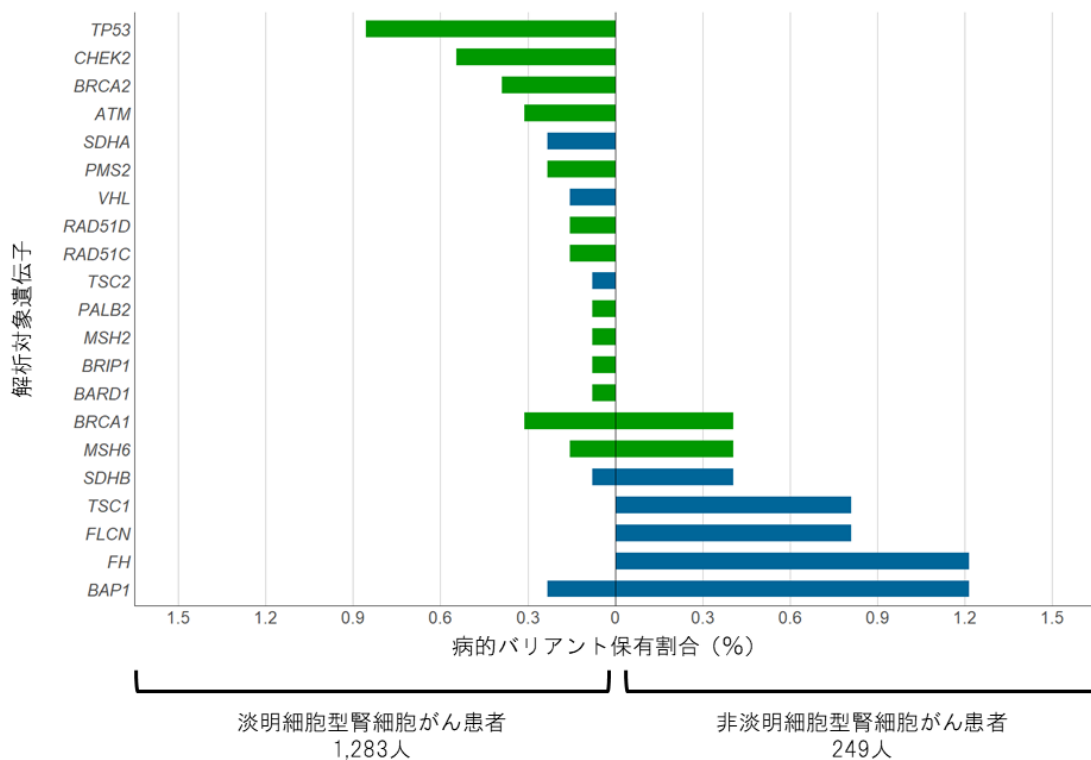


図 1 遺伝子ごとの病的バリエント保有者の割合

淡明細胞型腎細胞がんとは非淡明細胞型腎細胞がんに分けて、遺伝子ごとに病的バリエント保有者の割合を示した図。縦軸に各遺伝子として、腎がん関連遺伝子に分類されるものは青色、遺伝性腫瘍関連遺伝子に分類されるものは緑色で示している。また、横軸は中央を 0 とし左側に淡明細胞型腎細胞がん患者での病的バリエント保有者の割合、右側に非淡明細胞型腎細胞がん患者での病的バリエント保有者の割合を示している。淡明細胞型腎細胞がん患者においては、遺伝性腫瘍関連遺伝子に病的バリエント保有者が多く見られた。一方で非淡明細胞型腎細胞がん患者では、腎がん関連遺伝子に病的バリエント保有者が多く見られた。

注 2) Yukihide Momozawa *et al.* “Low-frequency coding variants in *CETP* and *CFB* are associated with susceptibility of exudative age-related macular degeneration in the Japanese population”, *Human Molecular Genetics*, 15:25(22):5027-5034 (2016).

注 3) 米国臨床遺伝・ゲノム学会

<https://www.acmg.net/>

注 4) 米国分子病理学会

<https://www.amp.org/>

注 5) ClinVar

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

次に、遺伝子ごとに関連解析を実施したところ、淡明細胞型腎細胞がん患者では、5 個の遺伝子 (*TP53*, *CHEK2*, *BAP1*, *VHL*, *PMS2*) が、がんの発症に寄与していることが分かりました (表 1)。このうち、3 個 (*TP53*, *CHEK2*, *PMS2*) は遺伝性腫瘍関連遺伝子でした。特に、11 人の *TP53* 遺伝子の病的バリエーション保有者のうち、9 人は東アジア人に特徴的な病的バリエーション (p.Ala189Val) を共通して保有していたことから、人種ごとにゲノム解析を行うことの重要性が明らかになりました (図 2)。また、これらの病的バリエーション保有者は保有しない患者より腎がんの家族歴を多く有することも明らかとなりました (オッズ比：8.0)。

遺伝子名	病的バリエーション保有者の数 (%)		P 値	オッズ比 (95% 信頼区間)
	淡明細胞型 腎細胞がん患者 1,283 人	対照群 5,996 人		
<i>TP53</i>	11 (0.86)	9 (0.15)	$1.73 \times 10^{-4}$	5.8 (2.2-15.7)
<i>CHEK2</i>	6 (0.47)	4 (0.07)	0.003	7.0 (1.7-33.9)
<i>BAP1</i>	3 (0.23)	0 (0.00)	0.005	$\infty$ (1.9- $\infty$ )
<i>VHL</i>	2 (0.16)	0 (0.00)	0.03	$\infty$ (0.9- $\infty$ )
<i>PMS2</i>	3 (0.23)	2 (0.03)	0.04	7.0 (0.8-84.3)

表 1 淡明細胞型腎細胞がん患者での原因遺伝子別の病的バリエーション保有者と発症リスク

最も病的バリエーション保有者が多かった遺伝子は *TP53* 遺伝子であり、オッズ比は 5.8 であった。オッズ比はある事象の起こりやすさを二つの群で比較したときの統計学的指標である。つまり、*TP53* 遺伝子に病的バリエーションを保有する患者は淡明細胞型腎細胞がんの発症リスクが 5.8 倍高まることを示す。

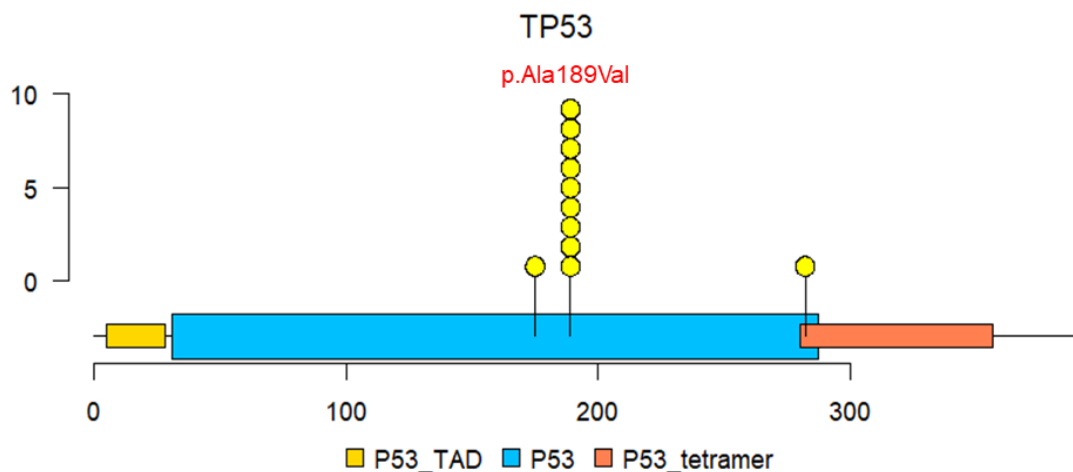


図 2 *TP53* 遺伝子に存在する病的バリエーションの位置と保有人数

*TP53* 遺伝子について病的バリエーションの位置と保有人数について示したロリポッププロット。横軸がアミノ酸の位置を表し、縦軸はその病的バリエーションの保有人数を示す。四角は各種ドメインを表す。これらの病的バリエーションは全て非同義変異バリエーションであり、これはアミノ酸配列が変わるバリエーションを指す。p.Ala189Val は東アジア人に特有の病的バリエーションであり、日本人淡明細胞型腎細胞がん患者の発症に寄与していることが今回明らかになった。

一方で、4 個 (*BAP1*、*FH*、*TSC1*、*FLCN*) の遺伝性腎がん関連遺伝子が非淡明細胞型腎細胞がんの発症に寄与していることが明らかになりました (表 2)。これまでの報告やガイドラインでは、*BAP1* 遺伝子は淡明細胞型腎細胞がんに関連するとされてきましたが、今回新たに、非淡明細胞型腎細胞がんとも関連することが明らかになりました。これら 4 個の遺伝子の病的バリエーション保有者 (10 人) は、病的バリエーションを保有していない患者と比較して 15.8 歳若いときに腎がんの診断を受けており、また、病的バリエーション保有者の 33.3% は腎がんの家族歴を有したのに対し、非保有者は 2.3% で、高い割合で腎がんの家族歴を有していることが明らかとなりました。

結論として、日本人腎がん患者は、淡明細胞型腎細胞がんにおいて *TP53* の人種に特徴的な病的バリエーションが発症に大きく影響していることが分かりました。また、非淡明細胞型腎細胞がんではこれまで関連が報告されていなかった *BAP1* の影響が大きいことも明らかとなりました。以上のことから、病理組織型と人種に応じた解析対象遺伝子の選定と、臨床情報に応じた検査の必要性が示されました。

遺伝子名	病的バリエーション保有者の数 (%)		P 値	オッズ比 (95% 信頼区間)
	非淡明細胞型 腎細胞がん患者 249 人	対照群 5,996 人		
<i>BAP1</i>	3 (1.21)	0 (0.00)	$6.27 \times 10^{-5}$	$\infty$ (10.0- $\infty$ )
<i>FH</i>	3 (1.21)	0 (0.00)	$6.27 \times 10^{-5}$	$\infty$ (10.0- $\infty$ )
<i>TSC1</i>	2 (0.80)	0 (0.00)	0.002	$\infty$ (4.5- $\infty$ )
<i>FLCN</i>	2 (0.80)	2 (0.03)	0.009	24.2 (1.7-333.9)

表 2 非淡明細胞型腎細胞がん患者での原因遺伝子別の病的バリエーション保有者と発症リスク

最も病的バリエーション保有者が多かった遺伝子は *BAP1* 遺伝子と *FH* 遺伝子であり、対照群に病的バリエーション保有者は見られなかった。特に *BAP1* 遺伝子はこれまで非淡明細胞型腎細胞がんとの関連は示されておらず、今後この組織型においても *BAP1* 遺伝子を評価することの重要性が示された。

### 3. 今後の期待

本研究では、7,000 人以上の腎がん患者・対照群のゲノム DNA を用いて、世界最大規模のゲノム解析を行いました。日本人の腎がん患者において、病理組織型に応じて病的バリエーションの頻度や原因遺伝子が異なること、それぞれの組織型での病的バリエーション保有者の臨床的な特徴を明らかにしました。今後、これらの情報は日本人集団における腎がんの遺伝学的検査や診療ガイドラインへ貢献し、腎がんのゲノム医療体制の構築に寄与するものと期待できます。

### 4. 論文情報

<タイトル>

Different risk genes contribute to clear cell and non-clear cell renal cell carcinoma in 1,532 Japanese patients and 5,996 controls

### <著者名>

Yuya Sekine, Yusuke Iwasaki, Tomomi Aoi, Mikiko Endo, Makoto Hirata, Yoichiro Kamatani, Koichi Matsuda, Kokichi Sugano, Teruhiko Yoshida, Yoshinori Murakami, Tomohiro Fukui, Shusuke Akamatsu, Osamu Ogawa, Hidewaki Nakagawa, Kazuyuki Numakura, Shintaro Narita, Tomonori Habuchi, Yukihide Momozawa

### <雑誌>

*Human Molecular Genetics*

### <DOI>

10.1093/hmg/ddab345

## 5. 補足説明

### [1] 病的バリエーション、遺伝子バリエーション

遺伝子の塩基配列の変化（遺伝子変異）を指し、生物の多様性を生じさせる。ヒトの DNA 配列は約 30 億の塩基対から構成されるが、その配列の個人間での違い（多様性）を遺伝子バリエーションという。また、遺伝子バリエーション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いう。

### [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。

### [3] 腎がんの病理組織型、淡明細胞型腎細胞がん、非淡明細胞型腎細胞がん

病理検査において、腎がんは約 7~8 割を占める淡明細胞型腎細胞がん、乳頭状腎細胞がんや嫌色素性腎細胞がんなどを含む、非淡明細胞型腎細胞がんの二つに大別される。それぞれの組織型において、予後などに違いがあることが報告されている。

※ 淡明細胞型腎細胞がん：腎がんの中でも最も多い組織型。がんが腎静脈に進展することがある。

※ 非淡明細胞型腎細胞がん：

- 乳頭状腎細胞がん：腎がんの 10~15% を占める組織型。
- 嫌色素性腎細胞がん：腎がんの 5% を占める。予後は比較的良好。

### [4] TP53 遺伝子

代表的ながん抑制遺伝子の一つで、転写因子 p53 の遺伝情報をコードする遺伝子。この転写因子は DNA 修復や細胞周期、アポトーシスなどに関わる複数の遺伝子を活性化し、がんの発症を抑制する機能がある。

### [5] PARP 阻害薬

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。

## [6] 遺伝性腎がん症候群

これまでに、Von Hippel Lindau 病をはじめとする 10 種以上の疾患が原因遺伝子とともに同定されている。それぞれの症候群に特徴的な腎がんの病理組織型を呈し、また腎がん以外の全身性の病変を併発することが多い。

## 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 生命医科学研究センター

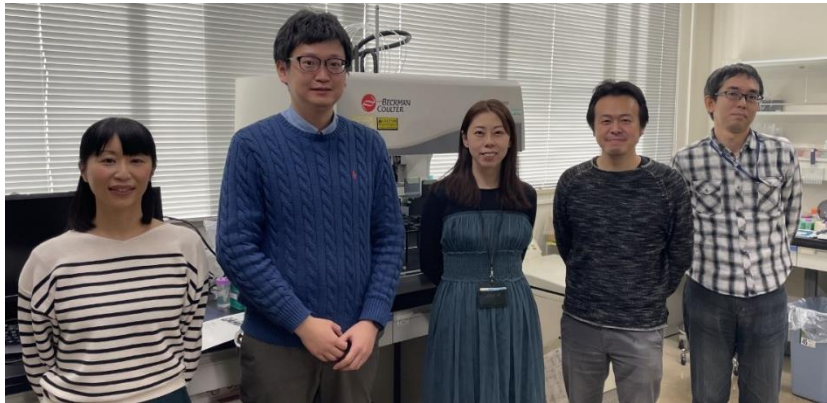
基盤技術開発研究チーム

大学院生リサーチ・アソシエイト

チームリーダー

関根 悠哉 (せきね ゆうや)

桃沢 幸秀 (ももざわ ゆきひで)



(左から) 碧井智美、関根悠哉、遠藤ミキ子、桃沢幸秀、岩崎雄介

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)

秋田大学大学院医学系研究科 腎泌尿器科学講座

教授

羽瀨 友則 (はぶち とものり)

京都大学大学院医学研究科 泌尿器科学教室

教授 (研究当時)

小川 修 (おがわ おさむ)

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

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)

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)

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 (すがの こうきち)



## &lt;機関窓口&gt;

\*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

秋田大学 広報課  
TEL: 018-889-3019 FAX: 018-889-3242  
E-mail: kouhou[at]jimmu.akita-u.ac.jp

京都大学 総務部広報課国際広報室  
TEL: 075-753-5729 FAX: 075-753-2094  
E-mail: comms[at]mail2.adm.kyoto-u.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  
E-mail: press [at]k.u-tokyo.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 FAX: 03-3542-2545  
E-mail: ncc-admin[at]ncc.go.jp

佐々木研究所 財団事務局  
TEL: 03-3294-3286 FAX: 03-3294-3290  
E-mail: head-office[at]po.kyoundo.jp

日本医療研究開発機構 (AMED)  
ゲノム・データ基盤事業部ゲノム医療基盤研究開発課  
ゲノム創薬基盤推進研究事業事務局  
TEL: 03-6870-2228 FAX: 03-6870-2244  
E-mail: genomic-medicine[at]amed.go.jp

※上記の[at]は@に置き換えてください。