Theme● Precision Medicine

# 肺がんのゲノムワイド関連解析（GWAS）

Genome wide association study（GWAS）of lung cancer

吉田 和史[1]／河野 隆志[3]／白石 航也[2]
Kazushi Yoshida　Takashi Kohno　Kouya Shiraishi
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特任研究員[1]／研究員[2]／分野長[3]

KEY WORDS
◆肺がんリスク lung cancer risk
◆ゲノムワイド関連解析 genome wide association study
◆遺伝子多型 genetic polymorphism
◆国際・国内コンソーシアム inter／intra-consortium

SUMMARY　肺がん発症に関わるリスク因子には，喫煙を代表とする環境因子や生まれながらにもつ遺伝要因があると考えられている。近年，欧米やアジアの研究グループが中心となり設立された国際・国内コンソーシアムにより，肺がんの発症リスクと関連する遺伝子多型が複数同定されている。しかしながら，その機能的意義はいまだ不明な点が多い。現在，その機能の解析，および肺がん発症に関わる環境因子，たとえば喫煙と遺伝要因を組み合わせることで，肺がん高リスク群の捕捉手法につなげられるか検討が試みられている。今後は，これらのリスク因子がいかに個々の発がんに影響を与え，反映されていくかを明らかにすることが，肺がんの個別化予防・治療に役立つと考えられる。

Due to the development of molecular targeted drugs, the prognosis for patients with advanced stage lung cancer has improved. Despite this improvement, the 5-year survival rate is still very low. Therefore, identifying groups at high risk for lung cancer and directing prevention efforts toward these groups is necessary. Both environmental and genetic factors are related to the development of lung cancer. For example, cigarette smoking and passive（secondhand）smoking are associated with lung cancer. Recent GWAS of lung adenocarcinoma have identified genetic susceptibility variants on chromosome 15q25（*CHRNA*）, 5p15（*TERT*）, 3q28（*TP63*）, 6p21（HLA class Ⅱ region and *FOXP4*）and 17q24（*BPTF*）; however, the loci significantly associated with lung cancer risk differ among ethnicities. In the future, it will be necessary to clarify how these variants affect the development of lung adenocarcinoma.

## はじめに

肺がんは，世界的にがんの部位別にみた死亡数が多い悪性腫瘍である。その５年生存割合は，早期では70％と比較的良好であるが，進行期では20％ときわめて低く予後不良である。その原因として，腫瘍本体がもつ悪性度の高さに加え，早期発見が困難であることが挙げられる。また，肺がんは主に非小細胞肺がんと小細胞肺がんに分けられ，非小細胞肺がんはさらに肺腺がん，扁平上皮肺がん，大細胞肺がんの３つの組織型に分類される。扁平上皮肺がん，大細胞肺がん，小細胞肺がんは，肺腺がんに比べて喫煙と強く関連することが知られている。近年，上皮成長因子受容体(*EGFR*)変異や*ALK*融合遺伝子，*ROS1*融合遺伝子，*RET*融合遺伝子などのドライバー遺伝子変異を伴う非小細胞肺がんに対する分子標的薬の開発が進んでおり（**図１Ａ**），劇的な腫瘍縮小効果が認められている[1)]。しかしながら，多くの症例はいずれ耐性を示し治癒には至らず，またすべての進行期肺がんに対して分子標的薬が適応できないのが現状である。がん死の減少を目指すためには，発がん予防，がんの早期発見・早期治療介入が必要不可欠である。そこで，これまで考慮されてこなかった肺がん高リスク群の捕捉手法の確立が緊迫した課題となっている。

肺がんのリスク因子として喫煙が最もよく知られており，たばこ依存に関わるニコチン代謝能には大きな個人差や人種差が認められている。特に，アジア人では*CYP2A6*の代謝活性の欠損や機能低下を伴うバリアントが報告されており[2)]，喫煙量に影響を与えている[3)]。また，人種間で肺がんの発症割合や死亡割合を比べたところ，特に女性非喫煙者の占める割合や[4)]，肺腺がん組織中で認められる*EGFR*変異陽性割合は，欧米人と比べてアジア人において高いことが知られ（**図１Ｂ**），遺伝要因が関与している可能性が示唆されている。これら遺伝要因を同定するため，ほぼゲノム全域に分布している一塩基多型(single nucleotide polymorphism；SNP)をマーカーとしたゲノムワイド関連解析(genome wide association study；GWAS）が精力的に行われており，肺がんリスクと関連するゲノム領域が複数報告されている。肺がん全体の遺伝子特性は明らかにされてきたものの，リスク因子と発がんの分子機序との関連についてはいまだに不明な部分が多い。本稿では，これまでにGWASによって同定された肺がんリスク因子と今後の展望について述べる。

SAMPLE



Copyright(c) Medical Review Co.,Ltd.