Theme● Precision Medicine

食道がんのゲノムワイド関連解析（GWAS）

Genome wide association study（GWAS）of esophageal cancer

松田 浩一
Koichi Matsuda
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クエンス分野教授

KEY WORDS
◆GWAS GWAS
◆ADH1B ADH1B
◆ALDH2 ALDH2
◆ゲノム医療 genomic medicine

SUMMARY 近年，ゲノムワイド関連解析（GWAS）が幅広く行われるようになり，多くの疾患感受性遺伝子が同定されている。食道がん領域においても，これまでに７論文によって19の疾患感受性領域が明らかになっている。特に，日本人においては1B型アルコール脱水素酵素（*ADH1B*）および2型アルデヒド脱水素酵素（*ALDH2*）遺伝子の多型が強い関連を示し，飲酒・喫煙と合わせると疾患リスクを約190倍高めることが明らかになっている。これまでの研究により，がんだけでも200報以上の論文，700以上の遺伝因子が報告されている。ゲノム解析費用が急速に低下していること，またわれわれの遺伝子型は一生涯変わらないことから，生まれたときにこれらの疾患関連遺伝子を調べることで，将来どの病気になりやすいか，どの薬が効いてどの薬で副作用が出やすいかなどがあらかじめわかる時代が近づいている。しかしながら，欧米人や中国人で報告された遺伝因子が必ずしも日本人でも同様の関連を示すとは限らないことから，ゲノム医療を進めるうえで，日本人症例での検証と基盤情報の蓄積が今後も必要になると考えられる。

Recent advances in genomic research have led to the identification of numerous genes related to disease risk. To date, 19 genetic variations related to esophageal cancer susceptibility have been reported in 7 GWAS studies. In 2009, we performed a 2-step GWAS and identified significant associations between ESCC and *ADH1B* and *ALDH2* variations. Individuals who had both genetic and lifestyle-related risk factors（smoking and drinking）had a nearly 190-fold higher risk of developing ESCC than those who had neither of these risk factors. At present, more than 700 cancer susceptibility loci have been identified in approximately 200 studies. Accumulating this information, coupled with reducing the cost of genome sequencing, would enable us to predict disease risk, drug efficacy, and adverse events. However, there are still remarkable discrepancies in cancer susceptibility loci based on race and the accumulation of evidence based in Japanese cohorts is essential for establishing genomic medicine in Japan.

はじめに

社会の高齢化に伴いがんの発症頻度は増加し，２人に１人は生涯において１度はがんに罹患し，３人に１人はがんで死亡するという時代が訪れている。これまでの解析により多くのがんにおいて家族集積性が報告されており，一親等の親族にがんがある場合，一般集団に比して発がんリスクが２～４倍程度増加する[1)2)]。この家族集積性には環境因子と遺伝因子がともに関与することが明らかになり，大規模な双生児研究の結果，がんにおける遺伝因子の寄与率は20～40％程度であることが推測されている[3)]。がんは複数の因子の相互作用によって発症に至る多因子疾患であると考えられており，発がんに関わる因子を同定するには，多数の症例を体系的に収集し，遺伝因子，環境因子を含めた解析が必要となる。

バイオバンク・ジャパンについて

2003年に開始されたバイオバンク・ジャパンプロジェクトでは60以上の病院との連携のもと，2008年までの５年間で47疾患，約20万症例のDNA，血清，臨床情報の収集を行ってきた（https://biobankjp.org/plan/object.html）[4)]。また，収集されたサンプルを用いてさまざまな疾患感受性遺伝子や薬剤の効果，副作用に関連する遺伝因子が同定され，これまで300報を超える論文として報告されている。これらの研究成果を通じて疾患の発症機序や薬剤応答に関する新たな知見が蓄積されつつある。さらに2013年度から新規の４疾患（認知症，うつ病，脳出血，腎がん）を含む38疾患の収集を開始しており，2017年度までの５年間で10万症例の収集を予定している。引き続き新規のサンプル収集や登録患者のフォローアップを進めることで，疾患の発症や予後に関連する遺伝因子・環境因子の同定が可能になると期待される。

一方，2014年度より新たにバイオバンク・ジャパンにおいて組織バンクが設置され，臨床研究グループと

SAMPLE

Copyright(c) Medical Review Co.,Ltd.