

氏名・(本籍)	関根 悠哉 (茨城県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 1078 号
学位授与の日付	令和 4 年 9 月 29 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Different risk genes contribute to clear cell and non-clear cell renal cell carcinoma in 1532 Japanese patients and 5996 controls (腎がんの組織型に寄与する遺伝子が異なることを示した大規模ゲノム解析)
論文審査委員	(主査) 三浦昌朋 教授 (副査) 寺田幸弘 教授 柴田浩行 教授

学位論文内容要旨

論文題目

Different risk genes contribute to clear cell and non-clear cell renal cell carcinoma in 1532 Japanese patients and 5996 controls
(腎がんの組織型に寄与する遺伝子が異なることを示した大規模ゲノム解析)

申請者氏名 関根 悠哉

研究目的

現在、がん医療においてゲノム医療が本格化している。遺伝子バリエーションのうち、疾患の発症リスクとなるものを病的バリエーションと呼ぶが、乳がんや卵巣がん、前立腺がん患者では、*BRCA1/2* 遺伝子の病的バリエーション保有者に、PARP 阻害薬の選択や乳房や卵巣の予防的切除が保険収載されている。しかし、すべてのがん腫で適応が拡大しているわけではない。腎がんは代表的な泌尿器科悪性腫瘍の一つであり、病理組織型では約8割を占める淡明細胞型腎細胞がんとは非淡明細胞型腎細胞がんとは分けられる。これまでに複数の遺伝性腎がん症候群と関連遺伝子が明らかとなっているが、日本人集団において、これらの遺伝子の病的バリエーションの頻度やリスク、また先述の *BRCA1/2* 遺伝子といった他のがんに関連が明らかな遺伝子の病的バリエーションの保有割合やリスクも同定されていない現状であった。そこで今回我々は、世界最大規模の腎がん症例と非がん対照群を用いて、14 の遺伝性腎がん関連遺伝子と 26 の遺伝性腫瘍関連遺伝子についてゲノム解析を行い、病理組織型に応じてリスク遺伝子や臨床像が異なることを示した。

研究方法

症例群として、バイオバンクジャパン、秋田大学、京都大学より収集された腎がん患者 1,532 名（うち淡明細胞型腎細胞がん患者 1,283 名、非淡明細胞型腎細胞がん患者 249 名）、対照群としてバイオバンクジャパンより非がん症例 5,996 名の DNA サンプルと臨床情報を収集した。解析対象遺伝子は遺伝性腎がんに関連する 14 個の遺伝子と、乳がんや大腸がんなど他のがんに関連が報告されている 26 個の遺伝性腫瘍関連遺伝子とし、解析領域はコーディング領域とした。シーケンスは理化学研究所が独自に開発した 2 段階の PCR を経る次世代シーケンサーによるターゲットシーケンス法を用いて遺伝子バリエーションを同定した。病的バリエーションの判定は ACMG/AMP ガイドラインと病的バリエーションのデータベースである ClinVar のアノテーションを使用した。

研究成績

解析の結果、淡明細胞型腎細胞がん患者 1,283 名で解析遺伝子に病的バリエーションを保有していたものは 4.1% (52 名) で、遺伝性腫瘍関連遺伝子により病的バリエーションを認める傾向にあった。また、関連を示したリスク遺伝子は *TP53*、*CHEK2*、*VHL*、*BAP1*、*PMS2* の 5 個の遺伝子であり、特に *TP53* 遺伝子では、東アジア人に保有頻度の多い病的バリエーションの関連があり、人種特異的なゲノム解析に必要性が示唆された。また非淡明細胞型腎細胞がん患者 249 名では、5.2% (13 名) に病的バリエーションを認め、これらは遺伝性腎がん関連遺伝子を中心であった。発症に関連を示したリスク遺伝子は、*BAP1*、*FH*、*FLCN*、*TSC1* の 4 個の遺伝子であった。これらの遺伝子の病的バリエーション保有患者は、病的バリエーションを有さない非淡明細胞型腎細胞がん患者と比較し 15.8 歳若年で発症していた。若年発症の非淡明細胞型腎細胞がんではこれらの病的バリエーションの存在を考慮する必要があることが示された。

結論

本研究は、日本人における淡明細胞型腎細胞がんとは非淡明細胞型腎細胞がんのリスク遺伝子の寄与が異なること、また人種特異的であることを示した。これらの結果は、個別化医療を推進するために各病理組織型に応じた解析遺伝子を各人種において検討する必要があることが示唆された。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主査： 三浦 昌朋申請者： 関根 悠哉

論文題名：Different risk genes contribute to clear cell and non-clear cell renal cell carcinoma in 1532 Japanese patients and 5996 controls
腎がんの組織型に寄与する遺伝子が異なることを示した大規模ゲノム解析

要旨

申請者は、本研究において日本人腎がん患者 1532 名（うち淡明細胞型腎細胞がん患者 1,283 名、非淡明細胞型腎細胞がん患者 249 名）と対照群 5996 名の遺伝性腫瘍に関連する遺伝子計 40 個の解析を行い、2626 個の生殖細胞系列バリエントを同定している。申請者はこの中の 118 個のバリエントに対して腎がん発症の関与や患者背景等の臨床的特徴について検討している。その結果、TP53, CHEK2, BAP1, VHL, PMS2 の 5 個の遺伝子が淡明細胞型腎細胞がんの発症に関与し、特に日本人において TP53 遺伝子に Ala189Val のアミノ酸変異を持つ生殖細胞系列バリエントを保有する場合、淡明細胞型腎細胞がんの発症に繋がることを見出している。一方で BAP1, FH, TSC1, FLCN の 4 個の遺伝子のバリエントが非淡明細胞型腎細胞がんの発症に関与していることを見出している。加えて申請者はこれら遺伝子に病的バリエントを保有する患者は、腎がんの家族歴を多く有していることを明らかにしている。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明確さを以下に記載する。

1) 斬新さ

これまでヨーロッパの人種を中心に遺伝性腎がん症候群の原因とされる遺伝子が同定され、臨床的特徴が報告されてきたが、日本人を対象とした大規模調査は行われていなかった。本研究では大規模な日本人腎がん患者 1532 名を対象に、日本人に特徴的な病的バリエントの有無の調査と、その臨床的特徴を明らかにしている。日本人腎がん患者は、淡明細胞型腎細胞がんの発症において TP53 遺伝子の Ala189Val の病的バリエントが最も影響していること、そして BAP1 や FH の病的バリエントが非淡明細胞型腎細胞がんの発症に関連し、非保有患者と比べて 15.8 歳若くして腎がんの診断を受けていることを新規に明

らかにしている。

2) 重要性

遺伝性腎がん発症の原因遺伝子が明らかになることで、分子機構の機序解明から特定の遺伝子を標的にした創薬研究が可能となり、がん治療の発展へと繋がる。また患者の遺伝情報に基づいて治療方法を選択し、治療を考えることができるようになる。本研究成果はゲノム医療の今後の発展に大きく貢献すると考える。このように社会貢献に大いに繋がる点から本研究は重要である。

3) 実験方法の正確性

本研究のゲノム解析は、共同研究者が開発されたターゲットシーケンス法を用いて行われており、この手法はすでに共同研究者が論文として報告されている。またサンプルサイズは大規模で実施され、コントロール群を置いて検討していることから、バリエント頻度の正確性は高いと考える。

4) 表現の明瞭さ

既報との違いや問題点の解決など国内腎がん患者の大規模ゲノム解析を実施する必要性について研究目的が明確に記載され、研究方法、結果、考察は簡潔かつ明瞭に記載されている。また結果から新規知見も明瞭に述べられている。

以上のことより、本論文は学位を授与するに十分値すると判定された。