

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10655

研究課題名（和文）がんの多因子遺伝的なリスクスコアの開発とがん罹患リスク予測モデルの改善

研究課題名（英文）The development of genome-wide polygenic risk scores for the prediction of cancer risk, and the evaluation of their ability to discriminate cancer risk.

研究代表者

山地 太樹 (Yamaji, Taiki)

国立研究開発法人国立がん研究センター・がん対策研究所・室長

研究者番号：10466203

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：3,750名のがん症例と13,024名のコホート対照から得られたゲノム網羅的な遺伝子多型情報をもちいて関連解析をおこない、がんとの関連が示唆された多数の遺伝子多型を用いて、日本人を対象としたがんの多因子遺伝的なリスクスコアの研究開発を行った。得られた複数の多因子遺伝的なリスクスコアの判別能をC-indexを用いて比較したところ、多因子遺伝的なリスクスコアに含まれる遺伝子多型の数が増えるほど判別能が上昇する傾向が見られた。更なる研究として、異なる日本人集団において外的妥当性を評価していく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、（1）がんの遺伝的リスクスコアを研究開発する際、がんとの関連が示唆される遺伝子多型まで含めて、がんの持つ多因子遺伝性をより反映しようと試みた点と、（2）欧米の研究に限られている状況で、日本人を対象とした研究から、欧米人とは異なった遺伝的リスクスコアを研究開発しようとした点において学術的な意義がある。また、本研究の成果は、遺伝的なハイリスク集団を同定することによって、日本人のがん予防に役立てられる可能性がある点において社会的な意義がある。

研究成果の概要（英文）：Supported by Grant-in-Aid for Scientific Research C, this researcher conducted a case-cohort study of 3,750 cancer cases and 13,024 sub-cohort subjects nested in a large population-based follow-up study. By using a large number of single nucleotide polymorphisms potentially related to cancer risk, this researcher constructed several kinds of genome-wide polygenic risk scores to predict cancer risk, and compared their discrimination ability based on C-index. This researcher found that, as the number of single nucleotide polymorphisms in the score increased, the discrimination ability of the score was improved. Further studies are needed to confirm the findings of this study.

研究分野：がん疫学

キーワード：がん罹患リスク予測モデル 多因子遺伝的リスクスコア

## 1. 研究開始当初の背景

がんの病因として、生活習慣や感染症などの環境要因が重要な役割を果たしていることは明らかとされていたが、がんの病因には未だ不明な点も多く、環境要因に限った探索だけでは不十分で、遺伝要因の更なる探索が必要と考えられるようになっていた。このような状況の中、近年の技術的進歩も相まって、ゲノム網羅的な関連解析が盛んに行われるようになり、がんに関連する数多くの遺伝子多型が報告されるようになっていた。興味深いことに、既報のがん関連遺伝子多型の多くは、効果量がそれほど大きくなり、がんが多因子遺伝性疾患 (polygenic disease) であることを示唆していた。

このようながんの特性を踏まえ、遺伝要因をもとにがん罹患リスク予測モデルの構築を行う際には、ゲノム網羅的な解析でがんと有意な関連 ( $P < 5.0 \times 10^{-8}$ ) を示す遺伝子多型を可能な限り用いて、その効果量を重み付けした遺伝的リスクスコアを研究開発する手法が比較的良く用いられるようになり、乳がん (J Natl Cancer Inst. 2015, PMID: 25855707) や前立腺がん (BMJ. 2018, PMID: 29321194) を中心に幾つかの研究が報告されるようになっていた。しかし、ゲノム網羅的な解析でがんと有意な関連を示す遺伝子多型だけを用いる手法への限界も指摘されるようになっており、がんとの関連が示唆される遺伝子多型まで含めて、より多因子遺伝的リスクスコア (genome-wide polygenic risk score) を研究開発しようとする手法が新たに提唱されるようになっていた。

多因子遺伝的リスクスコアの研究開発においては、他の分野に先駆けて応用が広まった精神疾患研究の分野で一定の成果が得られていたものの (Nature. 2014, PMID: 25056061) がん研究の分野では応用例がほぼ無く、欧米の研究に限られていた (Nat Genet. 2018, PMID: 30104762)。欧米人と日本人とでは、遺伝的背景が大きく異なるため、日本人を対象とした研究によって、欧米人とは異なった遺伝的リスクスコアが研究開発されうるものと期待されていた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、ゲノム網羅的な解析でがんと有意な関連 ( $P < 5.0 \times 10^{-8}$ ) を示す遺伝子多型だけでなく、がんとの関連が示唆される遺伝子多型まで含めて、日本人を対象としたがんの多因子遺伝的リスクスコアを研究開発することである。

本研究の学術的独自性は、(1) がんの遺伝的リスクスコアを研究開発する際に、がんとの関連が示唆される遺伝子多型まで含めることで、がんの持つ多因子遺伝性をより反映しようと試みている点と、(2) 欧米の研究に限られている状況で、日本人を対象とした研究から、欧米人とは異なった遺伝的リスクスコアを研究開発しようとしている点である。

### 3. 研究の方法

本研究は、全国 11 か所の保健所管内に在住する 40 歳から 69 歳の地域住民 約 14 万人を対象に 1990 年から追跡調査を行っている「多目的コホート研究」において、既に収集されている疾病罹患前の情報および試料を利用して行うがんのケース・コホート研究である。本研究でがんのケースとなるのは、「多目的コホート研究」の対象者のうち、ベースライン調査時のアンケート情報と血液検体が利用できるゲノムコホート（約 34,000 人）から 2009 年までに把握された 3,750 名のがん症例である。本研究でコホート対照となるのは、ゲノムコホート（約 34,000 人）から無作為に抽出された 13,024 名である。

本研究を開始する以前に、3,750 名のがん症例と 13,024 名のコホート対照において、イルミナ社の SNP マイクロアレイを用いたゲノム網羅的な遺伝子多型解析が行われており、約 60 万の遺伝子多型がタイピングされていた。本研究では、このゲノム網羅的な遺伝子多型情報に対し、Quality Control 解析を行ったのち、がんのゲノム網羅的な関連解析を行った。がんのゲノム網羅的な解析で、有意な関連とする基準を  $P < 5.0 \times 10^{-8}$  から段階的に緩め、がんとの関連が示唆される遺伝子多型数を増加させながら、複数の多因子遺伝的なリスクスコアを構築し、それらの性能を比較評価しながら、最良のリスクスコアを選択することにした。

### 4. 研究成果

3,750 名のがん症例と 13,024 名のコホート対照から得られたゲノム網羅的な遺伝子多型情報に対し、( 1 ) 「多目的コホート研究」に登録された際の性別と遺伝的に示唆される性別との比較、( 2 ) 集団の構造化解析による遺伝的な日本人集団への限定、( 3 ) サンプルコール率を基準とした解析不良サンプルの除外、( 4 ) 遺伝的な血縁関係を基にした対象者の選択・限定などの Quality Control 解析を行った結果、3,541 名のがん症例と 10,539 名のコホート対照が、ゲノム網羅的な関連解析の対象となった。

ゲノム網羅的な関連解析は、ケース・コホート研究という疫学的な研究デザインの特性を踏まえて、重み付 Cox 比例ハザードモデルを用いて行った。重みは、母集団となるゲノムコホートから本研究のコホート対照がランダムサンプリングされた割合（36.8%）の逆数とし、Barlow 等の方法を採用した。がんのゲノム網羅的な関連解析を行ったところ、有意な関連（ $P < 5.0 \times 10^{-8}$ ）を示す遺伝子多型は見られなかった。有意な関連とする基準を  $P < 5.0 \times 10^{-8}$  から段階的に緩めたところ、がんとの関連を示唆する遺伝子多型は、 $P < 1.0 \times 10^{-5}$  で 10 個、 $P < 1.0 \times 10^{-4}$  で 69 個、 $P < 1.0 \times 10^{-3}$  で 542 個、 $P < 0.01$  で 4,796 個、 $P < 0.05$  で 23,376 個、見られた。

がんとの関連が示唆された遺伝子多型の効果量に、3,541 名のがん症例と 10,539 名のコホート対照がそれぞれに保有していた対立アレルの数を掛け合わせて積算することで、多因子遺伝的なリスクスコアを算出した。多型数が多くなるほど多因子遺伝的なリスクスコアが大きくなるため、各リスクスコアの平均と標準偏差を用いて Z 変換を行うことで、得られた複数の多因子遺伝的なリスクスコアの相对比较を可能にした。

得られた複数の多因子遺伝的なリスクスコアの判別能を C-index を用いて比較したところ、

$P < 1.0 \times 10^{-5}$  では 0.68 (95%信頼区間 : 0.66-0.70)、 $P < 1.0 \times 10^{-4}$  では 0.70 (95%信頼区間 : 0.68-0.72)、 $P < 1.0 \times 10^{-3}$  では 0.78 (95%信頼区間 : 0.76-0.80) と、多因子遺伝的なリスクスコアに含まれる遺伝子多型の数が増えるほど判別能が上昇する傾向が見られた。 $P < 0.01$  と  $P < 0.05$  では、C-index が極端にインフレーションして、オーバーフィッティングの傾向が見られた。

本研究において、がんとの関連が示唆される多数の遺伝子多型を用いて、日本人を対象としたがんの多因子遺伝的なリスクスコアを研究開発した。更なる研究として、C-index で 0.70 を超える高い判別能を示した多因子遺伝的なリスクスコアの外的妥当性を異なる日本人集団において評価していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 2. Koyama S, Ito K, Terao C, Akiyama M, Horikoshi M, Momozawa Y, Matsunaga H, Ieki H, Ozaki K, Onouchi Y, Takahashi A, Nomura S, Morita H, Akazawa H, Kim C, Seo JS, Higasa K, Iwasaki M, Yamaji T, et al.	4. 巻 52
2. 論文標題 Population-specific and trans-ancestry genome-wide analyses identify distinct and shared genetic risk loci for coronary artery disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 1169 ~ 1177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-020-0705-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwasaki Motoki, Budhathoki Sanjeev, Yamaji Taiki, Tanaka Mizuno Sachiko, Kuchiba Aya, Sawada Norie, Goto Atsushi, Shimazu Taichi, Inoue Manami, Tsugane Shoichiro, for the Japan Public Health Center based Prospective Study (JPHC Study) Group	4. 巻 111
2. 論文標題 Inclusion of a gene environment interaction between alcohol consumption and the aldehyde dehydrogenase 2 genotype in a risk prediction model for upper aerodigestive tract cancer in Japanese men	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3835 ~ 3844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14573	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishigaki K, Akiyama M, Kanai M, Takahashi A, Kawakami E, Sugishita H, Sakaue S, Matoba N, Low SK, Okada Y, Yamaji T, et al	4. 巻 52
2. 論文標題 Large-scale genome-wide association study in a Japanese population identifies novel susceptibility loci across different diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 669 ~ 679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-020-0640-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Lin Y, Nakatochi M, Hosono Y, Ito H, Kamatani Y, Inoko A, Sakamoto H, Kinoshita F, Kobayashi Y, Ishii H, Yamaji T, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Genome-wide association meta-analysis identifies GP2 gene risk variants for pancreatic cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-16711-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsunaga H, Ito K, Akiyama M, Takahashi A, Koyama S, Nomura S, Ieki H, Ozaki K, Onouchi Y, Sakaue S, Suna S, Ogishima S, Yamamoto M, Hozawa A, Satoh M, Sasaki M, Yamaji T, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Transethnic Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies Identifies Three New Loci and Characterizes Population-Specific Differences for Coronary Artery Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation: Genomic and Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 e002670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCGEN.119.002670	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Low Siew-Kee, Chin Yoon Ming, Ito Hidemi, Matsuo Keitaro, Tanikawa Chizu, Matsuda Koichi, Saito Hiroko, Sakurai-Yageta Mika, Nakaya Naoki, Shimizu Atsushi, Nishizuka Satoshi S., Yamaji Taiki, et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Identification of two novel breast cancer loci through large-scale genome-wide association study in the Japanese population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-53654-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takata Ryo, Takahashi Atsushi, Fujita Masashi, Momozawa Yukihide, Saunders Edward J., Yamada Hiroki, Maejima Kazuhiro, Nakano Kaoru, Nishida Yuichiro, Hishida Asahi, Matsuo Keitaro, Wakai Kenji, Yamaji Taiki, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 12 new susceptibility loci for prostate cancer identified by genome-wide association study in Japanese population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-12267-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ho Weang-Kee, Tai Mei-Chee, Dennis Joe, Shu Xiang, Li Jingmei, Ho Peh Joo, Millwood Iona Y., Lin Kuang, Jee Yon-Ho, Lee Su-Hyun, 他共著者多数	4. 巻 24
2. 論文標題 Polygenic risk scores for prediction of breast cancer risk in Asian populations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genetics in Medicine	6. 最初と最後の頁 586 ~ 600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gim.2021.11.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Goto Atsushi, Suzuki Shiori, Katagiri Ryoko, Yamaji Taiki, Sawada Norie, Nakatochi Masahiro, Wakai Kenji, Hozawa Atsushi, Kinoshita Kengo, Tanno Kozo, Shimizu Atsushi, Ito Hidemi, Matsuo Keitaro, Iwasaki Motoki	4. 巻 32
2. 論文標題 Public Access to Summary Statistics for Genome-wide Association Studies of Body Mass Index, Weight, and Height Among Healthy Japanese Individuals: The Japanese Consortium of Genetic Epidemiology Studies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 115 ~ 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20210459	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sutoh Yoichi, Komaki Shohei, Yamaji Taiki, Suzuki Shiori, Katagiri Ryoko, Sawada Norie, Ono Kanako, Ohmomo Hideki, Hachiya Tsuyoshi, Otsuka-Yamasaki Yayoi, Takashima Akira, Umekage So, Iwasaki Motoki, Shimizu Atsushi	4. 巻 32
2. 論文標題 Low <i>MICA</i> Gene Expression Confers an Increased Risk of Graves' Disease: A Mendelian Randomization Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Thyroid	6. 最初と最後の頁 188 ~ 195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/thy.2021.0417	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oze Isao, Ito Hidemi, Kasugai Yumiko, Yamaji Taiki, Kijima Yuko, Ugai Tomotaka, Kasuga Yoshio, Ouellette Tomoyo K., Taniyama Yukari, Koyanagi Yuriko N., Imoto Issei, Tsugane Shoichiro, Koriyama Chihaya, Iwasaki Motoki, Matsuo Keitaro	4. 巻 13
2. 論文標題 A Personal Breast Cancer Risk Stratification Model Using Common Variants and Environmental Risk Factors in Japanese Females	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3796 ~ 3796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13153796	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Baxter Joseph S., Johnson Nichola, Tomczyk Katarzyna, Gillespie Andrea, Maguire Sarah, Brough Rachel, Fachal Laura, Michailidou Kyriaki, Bolla Manjeet K., Wang Qin, 他共著者多数	4. 巻 108
2. 論文標題 Functional annotation of the 2q35 breast cancer risk locus implicates a structural variant in influencing activity of a long-range enhancer element	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1190 ~ 1203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2021.05.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Shiori, Goto Atsushi, Nakatochi Masahiro, Narita Akira, Yamaji Taiki, Sawada Norie, Katagiri Ryoko, Iwagami Masao, Hanyuda Akiko, Hachiya Tsuyoshi、他共著者多数	4. 巻 112
2. 論文標題 Body mass index and colorectal cancer risk: A Mendelian randomization study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1579 ~ 1588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14824	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Taiki Yamaji, Motoki Iwasaki, Norie Sawada, Taichi Shimazu, Manami Inoue, Shoichiro Tsugane.
2. 発表標題 FTO gene polymorphism, plasma levels of leptin and adiponectin, and the risk of colorectal cancer.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

国立がん研究センター 予防研究グループ 多目的コホート研究 <a href="http://epi.ncc.go.jp/jphc/index.html">http://epi.ncc.go.jp/jphc/index.html</a>
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件



8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------