

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：32622
研究種目：若手研究
研究期間：2020～2023
課題番号：20K17668
研究課題名（和文）大腸がんの発がんリスクに関わるHLAアレルの同定と術後化学療法応答性との関連

研究課題名（英文）Identification of HLA alleles associated with colorectal cancer risk and their correlation with postoperative chemotherapy response

研究代表者
高柳 大輔（Takayanagi, Daisuke）
昭和大学・大学共同利用機関等の部局等・兼任講師

研究者番号：40595633
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、日本人における大腸がんの発症リスクとヒト白血球抗原(HLA)アレルとの関連を明らかにすることを目的としています。バイオサイエンスデータベースセンター等の公開データベースに登録されている、大腸がん6,854症例と非がん対照群107,103例を用いて、全ゲノム関連解析を行いました。その結果、HLAアレルと大腸がんの発症リスクの関連性は認めず、現在は大腸局在別にさらなる検証を進めています。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は特定されたHLAアレルと大腸がんの関連性を明らかにすることで、リスクの高い個人を特定し、早期の介入や適切な治療を提供し、発症率や死亡率の低減に貢献します。また、術後化学療法や予後との関連性を検討することで、個別化医療の進展にも寄与します。現在のところ、大腸がん発症リスクとHLAアレルとの関連は認められていませんが、さらなる詳細な検討を継続していく予定です。

研究成果の概要（英文）：This study aims to elucidate the association between colorectal cancer (CRC) risk and human leukocyte antigen (HLA) alleles in the Japanese population. Using data from 6,854 CRC cases and 107,103 non-cancer controls registered in public databases such as the Bioscience Database Center, we performed a genome-wide association study (GWAS). The results did not show a significant association between HLA alleles and CRC risk. Currently, further investigations are being conducted to examine the risks specific to different anatomical sites of the colon.

研究分野：ゲノム生物学

キーワード：大腸がん HLAアレル

1. 研究開始当初の背景

一生のうちに2人に1人は何かしらのがん罹患することから、がんは身近な疾患の1つになりつつある。また免疫チェックポイント阻害薬やドライバー変異に対する分子標的薬の開発により、治療成績は飛躍的に改善しがんの発症=死という病気ではなくなりつつある。しかし本邦の大腸がんの死亡数(2017年)は50,681人と肺がんに次いで2位に位置し、罹患数(2015年)は139,337人と最も多く今後も増加が予想される。近年では欧米白人と同程度の発症率になっており、予防や早期発見・治療や新規治療標的の同定が必要とされている疾患の一つである。

本邦において大腸がんが増加している要因として食生活の欧米化や過栄養、運動不足、生活習慣(飲酒、喫煙、内服薬など)などが指摘されているが、大腸の発がんに関わるメカニズムはいまだ十分なエビデンスがないのが現状である。また、大腸がんの発生・進展に関しては、ゲノム/エピゲノムなどの分子異常などが関与していることはいうまでもないが、最近では急速に腸内細菌叢の研究が進み、発がんや進展において重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。

さらに結腸がんにおいては腫瘍の局在(右側:盲腸~横行結腸、左側:下行結腸~直腸S状部)によってゲノム異常の数や種類も異なり(図1)また予後や化学療法の治療効果にも差を認めており(Venook et al., J Clin. Oncol. 2016)発症部位による発がんメカニズムが異なると考えられる。また大腸がんの予後は期までは比較的良好ではあるが、期や再発症例など根治が難しい患者も多く、その大半は治療抵抗性を示すことから、早期がんの発見・治療並びに根治可能な治療法の実現が重要である。

一方、がん細胞の宿主免疫からの回避を阻害する免疫チェックポイント阻害剤は、一部の症例に対して進行期における長期の奏功を可能にしている。大腸がんにおいても2018年12月にmicrosatellite instability(MSI)-highの大腸がん(約15%)に対して免疫チェックポイント阻害剤(ペンブロリズマブ)が承認された。

この現象は、宿主免疫自体が正常に機能すれば進行期のがんの進展を抑えられることを示している。一方がん細胞は、HLA領域の欠失や遺伝子変異等の蓄積や免疫応答に関わる遺伝子群の発現異常が認められ、複合的な遺伝子異常の蓄積により、がん細胞は宿主免疫から回避している(McGranahan et al., Cell 2017)。したがってHLAの多様性並びにがん組織でのゲノム異常の両方を統合して解析することが、重要である。

2. 研究の目的

本研究では、

1. HLA領域のみに着目し、大腸がんの局在部位別(右側結腸・左側結腸・直腸)での関連解析を実施し、各部位での発がんリスクとHLAアリルやバリエーションとの関連を明らかにする。
2. 同定したHLAアリルと術後化学療法や予後との相関の有無を検討する。
3. 公開データもしくは国立がん研究センター病院で同意が取られている凍結組織検体を用いた全エクソン・RNAシーケンスデータを用いて、関連が認められたHLAアリルと外来ペプチド(ネオアンチゲン)との結合能の推定やその相関の有無を検討する。
4. RNAシーケンスデータを基にがん組織中での浸潤性T細胞量や免疫応答に関わる遺伝子、がんの進展・転移に関わる遺伝子発現量を統合的に解析する。

以上の検討を通して、新たながん治療開発や予防に繋がる宿主免疫並びにがん細胞との統合的なネットワーク解明に資する基盤的研究の創出を目指す。

3. 研究の方法

本研究では、バイオサイエンスデータベースセンター(NBDC)等の公開データベースに登録されているSNPチップデータもしくは申請者が既取得しているSNPチップデータやがん組織を用いた全エクソンシーケンス(WES)RNAシーケンスデータあわせて約17万人のゲノムデータを用いて、日本人HLA参照配列を用いたHLA imputationを実施し、部位別での発症リスクに関わるHLAアリルを同定する。

174,696人の全ゲノムの遺伝子型データより、MHC領域の55,225個のSNPの存在を調べた。これらのデータは、Illumina Human Omni-Express v1、Human OmniExpressExome v1.0、またはHuman OmniExpressExome v1.2 BeadChipsを使用して、全ゲノムSNPチップ分析を通じて収集された血液DNAサンプルから得られている。データはバイオバンクジャパン(BBJ)データベース(承認番号:P0067およびP0078)から取得した。

関連解析の前にサンプル並びにSNPに対する品質管理を実施した。PLINK、EIGENSTRATを用いてまず性別の不一致や近親者の除外、SNPコールが悪かった症例(99%以上の精度で遺伝子型が確定出来ない症例)の除外等を行なった。

解析対象の138,830人のうち、6,854人が大腸癌症例、107,103人が対照群であった。日本人

(n=91)、中国人(n=190)、ヨーロッパ人(n=280)、アフリカ人(n=550)の1,000 Genomes Project SNP データを使用して、BBJの対象者の55,225個のSNPの主成分分析が行われた。SNP2HLAと日本のHLAリファレンスパネルを使用して、MHC領域をカバーする遺伝子型から大腸がん患者のHLAアレルを推定した。

これにより、4桁の古典的なクラスI (HLA-A、B、C)およびクラスII (HLA-DRB1、DQA1、DQB1、DPA1、DPB1)HLAアレルかを同定した。

各HLAアレルと大腸癌に対するケース/コントロールデータのカイ二乗検定およびロジスティック関連分析を、PLINKプログラム(バージョン1.07)を使用して実施した。年齢、性別、および主成分分析の上位5つの主成分スコアが共変量として、多重検定を行いBonferroni補正を適用し、147のHLAクラスI/IIアレルを対象とし、 $P < 3.4 \times 10^{-4}$ を有意とした。

4. 研究成果

全ゲノム関連解析の結果、HLAアレルと大腸がん発がんリスクとの関連は認めなかった(Table1)。局在部位別の発がんのリスクに関して引き続き検討を行なっていく予定である。局在での発がんリスクHLAアレルが同定されたら予後や術後化学療法との相関も検討していく。

また本研究で得られたSNPデータ等は他の研究にも利用し、12種のPancancerとHLAアレルと発がんリスクとの関連を認めた。

Table1

Type	N	Class I HLA Alleles OR (95% CI)	P value	Class II HLA Alleles OR (95% CI)	P value		
Colon cancer	6,854	A*24:02		DRB1*15:02			
		1.04 (1.00-1.08)	3.70E-02	1.06 (1.00-1.12)	4.10E-02		
		B*52:01		DQA1*01:03			
		1.05 (0.99-1.10)	9.40E-02	1.05 (1.00-1.09)	3.70E-02		
		C*12:02		DQB1*06:01			
		1.04 (0.99-1.10)	1.20E-01	1.04 (1.00-1.09)	6.70E-02		
				DPA1*02:01			
				1.06 (1.01-1.11)	1.90E-02		
				DPB1*09:01			
				1.06 (1.00-1.12)	5.80E-02		
		Pancancer	31,727	A*24:02		DRB1*15:02	
				1.05 (1.03-1.07)	5.20E-07	1.12 (1.09-1.15)	2.70E-15
B*52:01				DQA1*01:03			
1.10 (1.07-1.13)	2.60E-12			1.10 (1.07-1.12)	1.70E-15		
C*12:02				DQB1*06:01			
1.10 (1.07-1.13)	1.20E-12			1.09 (1.07-1.12)	4.80E-15		
				DPA1*02:01			
				1.07 (1.04-1.09)	2.40E-07		
				DPB1*09:01			
				1.10 (1.07-1.13)	1.40E-10		

OR:odds ratio, CI: confidence interval

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ito Takahiko, Takayanagi Daisuke, Sekine Shigeki, Hashimoto Taiki, Shimada Yoko, Matsuda Maiko, Yamada Masayoshi, Hamamoto Ryuji, Kato Tomoyasu, Shida Dai, Kanemitsu Yukihide, Boku Narikazu, Kohno Takashi, Takashima Atsuo, Shiraishi Kouya	4. 巻 13
2. 論文標題 Comparison of clinicopathological and genomic profiles in anal squamous cell carcinoma between Japanese and Caucasian cohorts	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-30624-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 Takayanagi Daisuke, Hirose Sou, Kuno Ikumi, Asami Yuka, Murakami Naoya, Matsuda Maiko, Shimada Yoko, Sunami Kuniko, Komatsu Masaaki, Hamamoto Ryuji, Kato Mayumi Kobayashi, Matsumoto Koji, Kohno Takashi, Kato Tomoyasu, Shiraishi Kouya, Yoshida Hiroshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Comparative Analysis of Genetic Alterations, HPV-Status, and PD-L1 Expression in Neuroendocrine Carcinomas of the Cervix	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1215
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers13061215	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takayanagi Daisuke, Cho Hourin, Machida Erika, Kawamura Atsushi, Takashima Atsuo, Wada Satoshi, Tsunoda Takuya, Kohno Takashi, Shiraishi Kouya	4. 巻 14
2. 論文標題 Update on Epidemiology, Diagnosis, and Biomarkers in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1119
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers14051119	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------	---------