



Title	胆道癌における遺伝性腫瘍関連遺伝子バリエーションと相同組換え欠損についての研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	大川, 裕貴
Description	配架番号 : 2813
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15684号
Issue Date	2023-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/91349
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	OKAWA_Yuki_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 大川 裕貴

学 位 論 文 題 名

胆道癌における遺伝性腫瘍関連遺伝子バリエントと相同組換え欠損についての研究
(Study of hereditary cancer variants and homologous recombination deficiency in biliary tract cancer)

【背景と目的】胆道癌は診断時には切除不能進行癌として発見されることが多く、高い浸潤性を持つ予後不良の悪性腫瘍である。胆道癌発症の危険因子としては、胆石による胆道の炎症、ウイルス性肝炎、原発性硬化性胆管炎、代謝性疾患、アフラトキシンなどの化学物質への曝露などが挙げられるが、これらの危険因子が胆道癌の発癌に必須ではない。一方、乳癌や卵巣癌、大腸癌において遺伝性を有する遺伝性乳癌卵巣癌症候群やリンチ症候群に寄与する生殖遺伝子変異は胆道癌の発癌にも関連するという報告が散見される。しかし、胆道癌は比較的稀な疾患であり、遺伝性がん素因遺伝子の胆道癌への寄与度は未だ不明である。また、遺伝性乳癌卵巣癌症候群の原因遺伝子である *BRCA1/2* の遺伝子変異によって引き起こされる相同組換え修復欠損（HRD, homologous recombination deficiency）の検討は胆道癌において行われていない。胆道癌における遺伝性の解明は、癌スクリーニングおよび新規治療ターゲットの同定につながると考えられる。

【対象と方法】バイオバンク・ジャパンに登録された胆道癌症例と北海道大学病院で切除された胆道癌症例を併せた 1,292 症例を対象に解析を行った。胆道癌における生殖細胞変異の寄与度を検討するためにバイオバンク・ジャパンに登録されている癌の既往歴と家族歴のない対照者 37,583 人についても解析を行った。合計 38,875 症例の血液サンプルもしくは正常組織サンプルに対してターゲットシーケンスを行い、27 のがん素因遺伝子の生殖細胞変異（*APC, ATM, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A, CHEK2, EPCAM, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, SMAD4, STK11, TP53*. 以降、生殖細胞変異と記載）を検出した。胆道癌症例と対照者の間で生殖細胞変異の頻度を比較し、胆道癌の発癌に寄与する生殖細胞変異を明らかにした。次に、生殖細胞変異をもつ胆道癌症例と生殖細胞変異を持たない胆道癌を比較し、生殖細胞変異をもつ胆道癌症例の臨床的特徴を検討した。さらに、胆道癌が HRD の状態であるかの評価を行うために北海道大学病院で切除された胆道癌症例の腫瘍組織を用いて 52 例の胆道癌に対して全ゲノムシーケンスを行った。解析された遺伝子変異情報をもとに、機械学習を用いて胆道癌が HRD の状態であるかを評価した。また、HRD の状態がどの遺伝子異常によって引き起こされているか確認するために、全ゲノムシーケンスのデータを用いて各胆道癌症例の遺伝子異常を確認した。

【結果】ターゲットシーケンスにより胆道癌症例と対照者において合計 5,018 個の生殖細胞変異が検出された。同定された生殖細胞変異は 317 個の病原性変異、3,611 個の意義不明の変異（VUS, variants of uncertain significance）、および 1,090 個の良性変異に分類された。胆道癌症例 71 例（5.5%）には、27 の遺伝性がん素因遺伝子の中に少なくとも 1 つの病原性バリエントが認められた。胆道癌において有意に認められた病原性変異は、*BRCA1, BRCA2, APC, MSH6* であった（ $P < 0.00185$: Bonferroni 補正後の閾値）。乳癌の発癌に関与する *PALB2* 生殖細胞変異は、統計学的有意性は認めなかったが、胆道癌の発

癌に関連する傾向を示した ($P = 0.01$)。胆道癌の局在別にみると、*BRCA1* や *BRCA2* は同程度の頻度で観察されたが、*APC* 生殖細胞変異は主に Vater 乳頭部癌に認められた。胆道癌患者において生殖細胞変異を認める症例と認めない症例の臨床情報を比較すると、生殖細胞変異を認める胆道癌症例に乳癌の既往歴または家族歴が多く認められた。全ゲノムシーケンスにより、HRD の評価を行うことができた症例は 45 症例であった。評価した症例のうち、相同組換え修復関連遺伝子に病的生殖細胞変異を持つ症例が 7 症例、VUS を持つ症例が 7 症例、生殖細胞変異を持たない症例が 31 症例含まれていた。機械学習により *BRCA2* および *PALB2* の病原性生殖細胞変異を持ち、かつこれらの遺伝子座にヘテロ接合性喪失 (LOH, loss of heterozygosity) を伴う胆道癌 3 症例が HRD であることが示された。*BRCA1/2* の病原性生殖細胞変異を有していても、LOH を伴わない症例において HRD は認められなかった。また、相同組換え修復関連遺伝子とされる *ATM*, *BRIP1* の病原性生殖細胞変異は LOH を伴っていても HRD は認められなかった。以上より、相同組換え修復関連遺伝子に病原性生殖細胞変異を有する胆道癌症例 7 症例中 3 症例に HRD を認めた。一方、相同組換え修復関連遺伝子に VUS を有する胆道癌症例はいずれも HRD の表現型を示さなかった。生殖細胞変異を持たない胆道癌症例 31 例中 3 症例に HRD の表現型をみとめた。

【考察】本研究では胆道癌のハイリスク生殖細胞変異を同定するために、日本人の胆道癌患者、および非がん対照者の大規模なゲノム解析研究を実施した。その結果、日本人の胆道癌の 5.5% に遺伝性腫瘍が含まれ、特に *BRCA1/2*, *APC*, *MSH6* 遺伝子における生殖細胞変異が胆道癌に有意に関連することが示された。これらの遺伝子に関連が報告されている乳癌、卵巣癌、膵癌、大腸癌などの癌腫についての既往歴や家族歴を多く持つ患者には胆道癌発生のリスクは高い可能性があり、注意深くスクリーニングを行う必要がある。ゲノム医療によって、本人および家族について胆道癌のリスク診断や予防を積極的に進めていくべきと考えられる。また、今回の研究成果により、相同組換え修復欠損の DNA 修復機構に関わる遺伝子が胆道癌の発生に深く関与することが明らかになった。有効な治療法が未だ乏しい胆道癌に対して、HRD を標的としたポリ(ADP リボース)ポリメラーゼ (PARP, poly-ADP ribose polymerase) 阻害剤やプラチナ製剤を代表とする DNA 障害性の化学療法、放射線療法の効果が得られる可能性が示された。HRD の状態を評価するためには血液や正常細胞から得られる生殖細胞変異のほかに、腫瘍組織から得られるゲノム情報が必要であることから、遺伝性の評価のみならず、腫瘍のゲノム解析を併せて行うことが胆道癌の治療戦略を拡大するために今後さらに重要な検査になると考える。胆道癌においても遺伝性ならびに腫瘍に対するゲノム解析は、ゲノム医療や個別化医療への貢献が期待できると考えられる。

【結論】本研究では最大規模の胆道癌症例を解析し、非癌対照症例と比較することで胆道癌におけるハイリスク生殖細胞遺伝子変異を明らかにした。HRD に関連する遺伝子における生殖細胞変異は胆道癌において関連が強く、HRD をターゲットとした治療が胆道癌においても有用である可能性を示した。本研究の結果は遺伝性がん素因遺伝子の評価が胆道癌のスクリーニングや治療戦略を拡大する可能性を示すものである。