



Title	Pan-cancer and cross-population genome-wide association studies dissect shared genetic backgrounds underlying carcinogenesis
Author(s)	佐藤, 豪
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/101819">https://hdl.handle.net/11094/101819</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	佐藤 豪
論文題名 Title	Pan-cancer and cross-population genome-wide association studies dissect shared genetic backgrounds underlying carcinogenesis (複数のがん種・人種を統合したゲノムワイド関連解析は発がんの背景にある共通の遺伝的因子を明らかにする)
論文内容の要旨	
〔目的(Objective)〕	
<p>発がんにおいては、体細胞変異の蓄積や環境因子とともに、遺伝的背景も重要な役割を果たしている。ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study: GWAS) は、疾患発症における遺伝的背景を解析する手法として施行され、今まで数百に及ぶがん関連遺伝子領域が同定されている。近年報告された研究では、複数のがん種を対象としたGWASメタ解析により、がん種横断的に発がん効果を有する遺伝子領域が同定された。また、GWASの解析結果から、2つのがん種で遺伝的背景がどの程度共通するかを示す遺伝的相関についても評価され、有意な遺伝的相関を有するがん種のペアが複数報告されている。複数のがん種を対象とした横断的な解析は有用な手法であるが、既存の報告の多くは欧米人が対象であり、日本人を含む東アジア人を対象にした研究は報告されていない。本研究の目的は、日本人および欧米人のゲノムデータを人種横断的に解析し、複数のがん種に共通した遺伝的背景を明らかにすることとした。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>本研究では、胆道がん、乳がん、子宮頸がん、大腸がん、子宮体がん、食道がん、胃がん、肝細胞がん、肺がん、非ホジキンリンパ腫、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がんの13のがん種を対象とした。日本人コホートとして、バイオバンクジャパンで収集された61,465例のがん症例と188,550例の非がん対照群の血液由来するゲノムデータを解析した。欧米人コホートにはUKバイオバンクを用いることとし、43,098例のがん症例と334,343例の非がん対照群のゲノムデータを解析した。各がん種におけるGWASを人種ごとに実施した後、日本人と欧米人のGWAS結果を統合した「人種横断メタ解析」を実施した。乳がん、大腸がん、肝細胞がん、肺がん、非ホジキンリンパ腫において1か所ずつ、がん関連遺伝子領域を新規に同定した。次に、13種類のがん種を統合した「がん種横断メタ解析」を人種ごとに実施し、それらの結果を統合した「がん種・人種横断メタ解析」を実施した。複数のがん種に対して共通した効果を有する新規の遺伝子領域を5つ同定した。GWASで同定された遺伝子多型は、遺伝子発現に影響を及ぼして疾患発症に寄与すると多数報告されている。「がん種・人種横断メタ解析」では7番染色体上のTRIM4近傍に存在する遺伝子多型 (rs2525548) が同定された。TRIM4は、細胞周期やアポトーシスなどさまざまな細胞プロセスに関わるTRIMファミリータンパクの1つで、酸化ストレス下における細胞死を誘導することが報告されており、遺伝子多型 (rs2525548) が組織におけるTRIM4発現量を変化させることで、発がんに関連することが示唆された。</p>	
<p>次に、各がん種ペアで遺伝的相関を評価したところ、日本人、欧米人の両人種で、乳がんと前立腺がんに有意な正の相関を認めた。フィンランドのバイオバンクであるFinnGenで検証し、同様の結果を得た。そこで、乳がんと前立腺がんの間で共有されている遺伝的背景を明らかにするため、過去に報告された大規模GWASコンソーシアムを含む、277,896例の乳がん・前立腺がん症例と901,858例の対照群の結果を統合した。大規模GWASメタ解析を実施し、新たに乳がん・前立腺がんの発症に関わる91の遺伝子領域を同定した。両がん種に共通した遺伝子領域として、アポトーシスや性ホルモンに関連するパスウェイが濃縮されていた。GWASで同定された遺伝子多型が遺伝子発現に及ぼす影響は組織、細胞種特異的とされる。両がん種のシングルセルデータと統合解析を実施したところ、共有されるがん関連遺伝子群は、いずれも上皮細胞で高発現であった。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>がん種・人種横断的なGWASメタ解析により、複数のがん種に対して共通した効果を有する遺伝子領域を複数同定した。遺伝的背景が共通するがん種の解析により、複数のがん種で共有される、より根本的な発がんメカニズムを明らかにすることが可能になると考えられた。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 佐藤 豪	
論文審査担当者	(職) 氏名
	主査 大阪大学教授 江口 英利
	副査 大阪大学教授 飯津 研三
副査 大阪大学教授 谷内田 真一	
論文審査の結果の要旨	
<p>ゲノムワイド関連解析は、発がんにおける重要な因子の1つである遺伝的背景について、ゲノム全体にわたって網羅的に解析する手法である。同手法を複数のがん種に適応するアプローチは有用である一方で、欧米人以外のゲノムデータを解析対象とした研究は報告されていない。本研究では、日本人および欧米人のゲノムデータを解析し、複数のがん種に共通した遺伝的背景を明らかにすることを目的としており、複数のがん種に対して共通した効果を有する新規の遺伝子領域を複数同定した。さらに、解析対象とした13のがん種の中から、遺伝的背景が共通する乳がんと前立腺がんのペアに着目し、両がん種の発がんに共通して関わる生物学的パスウェイや細胞種を同定した。複数のがん種間で共有される、より根本的な発がんメカニズムを明らかにするアプローチを示したことから、博士（医学）の学位授与に値する。</p>	