

【目的】腎細胞がんでの遺伝性腫瘍は数%程度とされており、von-Hippel-Lindau (VHL) 病や Birt-Hogg-Dube 症候群などがあり、生殖細胞系遺伝子変異が発症や病勢進行に寄与すること、さらには治療方針も決定することが報告されている。しかし、本邦において腎細胞がんに対する生殖細胞系変異の探索はほとんど行われていない。本研究は、大規模な日本人腎がん症例および非がん症例における遺伝性腫瘍関連遺伝子の rare variants の探索を行い、個々の遺伝子 variants について臨床的意義の解釈を試みて、日本人集団での遺伝性腎がんの頻度を明らかにするものである。

【方法】バイオバンクジャパン (BBJ)、秋田大学、京都大学より腎がんと診断された症例群 1,665 例と非がん対照群 (60 歳以上で、がん既往歴なし、がん家族歴なし) 23,780 例の DNA を解析に用いて、遺伝性乳がん卵巣がん症候群やリンチ症候群などの原因遺伝子を含む 27 遺伝子 (*BRCA1/2* など) の翻訳領域のターゲットシーケンスを行った (セット 1)。また、遺伝性腎がんに関連が報告されている 19 遺伝子 (*VHL*, *BAP1*, *FH*, *FLCN*, *TSC1*, *TSC2*, *SDHA/B/C/D* など) パネルを新たに追加し (セット 2)、腎がんと診断された症例群 1,665 例と非がん対照群 5,993 例の DNA のターゲットシーケンスを行った。これらの遺伝子の翻訳領域は合計 137 kb になり、multiple PCR にてこれらのゲノム領域を増幅し、それらのシーケンス解析を行った。様々なシーケンスのフィルターをかけた後に、これら遺伝性腫瘍関連の 46 遺伝子の翻訳領域の variants を抽出し、得られたバリエーションのうち、Loss of Function バリエーションまたは ClinVar に登録された病的バリエーションを、病的バリエーションと考え、腎がん群と非がん群間でのアレル頻度での関連解析を実施した。

【結果】大規模パネルシーケンス解析の結果、セット 1 については、201 個の病的 variants を同定した。セット 2 は、38 個の variants を同定した。セット 1 の遺伝性腫瘍関連遺伝子について、腎がん症例 (1,617 例) と非がん例 (2,3716 例) での病的 variants の保有者数の比較を行うと、*BRCA1* 遺伝子の病的 variants のみが、有意に腎がん症例で多かった ($P=7.28 \times 10^{-3}$ 、Odds 比 4.90)。一方、セット 2 の腎がん関連遺伝子については、腎がん症例 (1,660 例) と非がん例 (5,993 例) での病的 variants の保有者数の比較を行うと、*BAP1* 遺伝子 ($P=2.24 \times 10^{-5}$)、*FH* 遺伝子 ($P=4.78 \times 10^{-4}$)、*FLCN* 遺伝子 ($P=0.034$)、*TSC1* 遺伝子 ($P=0.047$) の病的 variants が、有意に腎がん症例で多い、または多い傾向にあった (表)。

遺伝性腎がん関連遺伝子の病的 variants の保因者の割合

遺伝子名	合計の	症例群(n=1,660)		対照群(n=5,993)		P-value	Odds比 (95% CI)
	病的バリエーション	病的バリエーション保有者(人)	病的バリエーション保有者の割合(%)	病的バリエーション保有者(人)	病的バリエーション保有者の割合(%)		
<i>BAP1</i>	5	7	0.422	0	0	2.24E-05	Inf (5.217-Inf)
<i>FH</i>	4	5	0.301	0	0	4.78E-04	Inf (3.314-Inf)
<i>FLCN</i>	3	3	0.181	1	0.017	0.034	10.842 (0.87-567.7)
<i>TSC1</i>	1	2	0.12	0	0	0.047	Inf (0.678-Inf)
<i>SDHA</i>	10	5	0.301	8	0.133	0.172	2.26 (0.581-7.847)
<i>TSC2</i>	1	1	0.06	0	0	0.217	Inf (0.093-Inf)
<i>VHL</i>	3	4	0.241	7	0.117	0.268	2.065 (0.443-8.135)