慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

| | |
|---|---|
| Title | がんビッグデータ解析による遺伝学的素因が体細胞異常プロファイルに与える影響の解明 |
| Sub Title | Effect of common germline risk on somatic alterations in human cancers |
| Author | 片岡, 圭亮(Kataoka, Keisuke) |
| Publisher | 慶應義塾大学 |
| Publication year | 2022 |
| Jtitle | 学事振興資金研究成果実績報告書 (2021. ) |
| JaLC DOI | |
| Abstract | Polygenic risk score (PRS)などの生殖細胞系列リスクの集合は、がんの遺伝学的感受性を説明可能である。しかし、このような生殖細胞系列リスクが体細胞異常や臨床因子に与える影響は明らかではない。本研究では、12種類のがん種における14個のgenome-wide association study (GWAS、中央値64,905例)から様々な手法を用いてPRSを作成し、UK Biobank (UKB、335,048例)のデータを用いて、最適なPRSを同定した。さらに、The Cancer Genome Atlas (TCGA、7,965例)データを用いて、PRSと体細胞異常や臨床因子との関係についてメタ解析を実施した。その結果、PRS高値が、早期のがん発症、および、総変異数およびコピー数異常数の増加と関連することが明らかになった。一方、稀な生殖細胞系列の病的バリアント（BRCA1/2バリアント）は、これらの項目と一貫した関係を示さなかった。我々の結果は、生殖細胞系列リスクが高い場合、がん発生・進展の後期に特徴的な多彩な体細胞異常の蓄積が起こる前に腫瘍が発症することを促す可能性を示唆している。<br>Aggregation of genome-wide common risk variants, such as polygenic risk score (PRS), can explain germline genetic liability to cancer. However, it remains unknown how common germline variants associate with somatic alterations and clinical features. We constructed PRSs from 14 genome-wide association studies (GWASs) (median n = 64,905) for 12 cancer types by multiple methods and calibrated them using the UK Biobank (UKB) resources (n = 335,048). Meta-analyses of the PRS associations across cancer types in The Cancer Genome Atlas (TCGA) (n = 7,965) revealed that a higher PRS was significantly associated with earlier cancer onset and lower burden of somatic alterations, including total mutations, chromosome/arm somatic copy number alterations (SCNAs), and focal SCNAs. This contrasts with rare germline pathogenic variants (e.g., BRCA1/2 variants), showing heterogeneous associations with somatic alterations. Our results suggest that increased cancer common germline risks allow early tumor development before the accumulation of many somatic alterations characteristic of later stages of carcinogenesis. |
| Notes | |
| Genre | Research Paper |
| URL | https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2021000003-20210277 |

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# 2021 年度　学事振興資金（個人研究）研究成果実績報告書

2022 年 3 月 14 日

| 研究代表者 | 所属 | 医学部臨床教室 | 職名 | 教授 | 補助額 | 1,000 （特A）千円 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 氏名 | 片岡 圭亮 | 氏名（英語） | 片岡圭亮 | | |

**研究課題（日本語）**

がんビッグデータ解析による遺伝学的素因が体細胞異常プロファイルに与える影響の解明

**研究課題（英訳）**

Effect of common germline risk on somatic alterations in human cancers

**１．研究成果実績の概要**

Polygenic risk score (PRS)などの生殖細胞系列リスクの集合は、がんの遺伝学的感受性を説明可能である。しかし、このような生殖細胞系列リスクが体細胞異常や臨床因子に与える影響は明らかではない。本研究では、12 種類のがん種における 14 個の genome-wide association study (GWAS、中央値 64,905 例)から様々な手法を用いて PRS を作成し、UK Biobank (UKB、335,048 例)のデータを用いて、最適な PRS を同定した。さらに、The Cancer Genome Atlas (TCGA、7,965 例)データを用いて、PRS と体細胞異常や臨床因子との関係についてメタ解析を実施した。その結果、PRS 高値が、早期のがん発症、および、総変異数およびコピー数異常数の増加と関連することが明らかになった。一方、稀な生殖細胞系列の病的バリアント(BRCA1/2 バリアント)は、これらの項目と一貫した関係を示さなかった。我々の結果は、生殖細胞系列リスクが高い場合、がん発生・進展の後期に特徴的な多彩な体細胞異常の蓄積が起こる前に腫瘍が発症することを促す可能性を示唆している。

**２．研究成果実績の概要（英訳）**

Aggregation of genome-wide common risk variants, such as polygenic risk score (PRS), can explain germline genetic liability to cancer. However, it remains unknown how common germline variants associate with somatic alterations and clinical features. We constructed PRSs from 14 genome-wide association studies (GWASs) (median n = 64,905) for 12 cancer types by multiple methods and calibrated them using the UK Biobank (UKB) resources (n = 335,048). Meta-analyses of the PRS associations across cancer types in The Cancer Genome Atlas (TCGA) (n = 7,965) revealed that a higher PRS was significantly associated with earlier cancer onset and lower burden of somatic alterations, including total mutations, chromosome/arm somatic copy number alterations (SCNAs), and focal SCNAs. This contrasts with rare germline pathogenic variants (e.g., BRCA1/2 variants), showing heterogeneous associations with somatic alterations. Our results suggest that increased cancer common germline risks allow early tumor development before the accumulation of many somatic alterations characteristic of later stages of carcinogenesis.

**３．本研究課題に関する発表**

| 発表者氏名<br>（著者・講演者） | 発表課題名<br>（著書名・演題） | 発表学術誌名<br>（著書発行所・講演学会） | 学術誌発行年月<br>（著書発行年月・講演年月） |
|---|---|---|---|
| | | | |