

日本における 遺伝性腫瘍の遺伝学的検査の現状

2019年10月16日

東京大学医科学研究所

古川 洋 一

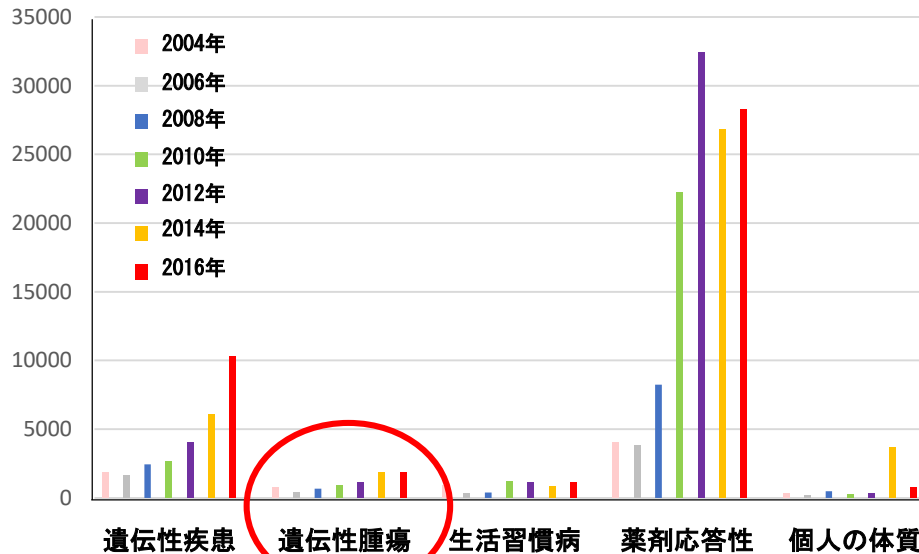
本日の説明内容

1. 日本における遺伝性腫瘍に対する遺伝学的検査の現状
2. 主な遺伝性腫瘍と頻度
3. 一般がん患者における遺伝性腫瘍の頻度と拾い上げ方法
(HBOC, Lynch症候群, FAPを中心に)
4. 原因遺伝子の構造異常
5. 二次的所見として診断される遺伝性腫瘍
6. 海外での遺伝性腫瘍に対する遺伝学的検査とガイドライン
7. BBJが保有するがん患者DNA検体数と家族歴あり検体数

日本における遺伝学的検査の実施状況

第9回遺伝子・染色体検査アンケート調査報告書 (2018年5月, 日本衛生検査所協会)

日衛協の倫理指針の対象となる遺伝学的検査



増えつつあるが年間約1,100件 (2016年)
このうち保険での検査は100件以下
(RB: 1件、RET: 90件)

保険収載された 遺伝性腫瘍に対する遺伝学的検査

網膜芽細胞腫及び甲状腺髄様癌
D006-4 遺伝学的検査 ((1)イー②)
(5,000点)

BRCA1/2遺伝子検査 (HBOC)
D006-2 造血器腫瘍遺伝子的検査,
D006-4 遺伝学的検査
(20,200点)

本品は、全血から抽出したゲノムDNA中の生殖細胞系列のBRCA1又はBRCA2遺伝子変異を検出し、オラパリブの乳癌患者への適応を判定するための補助に用いられる。

(推定適用患者数 (使用目的上の適用対象となる患者数) : 9,014 人/年)

遺伝性腫瘍を診断する意義

患者さんにとって

- 適切な治療選択
- より正確な経過・予後の予測
- 適切なフォローアップ・サーベイランス
- リスクを低減する予防的治療の選択

家族・近親者にとって

- 遺伝性腫瘍に関する正しい情報の提供（遺伝カウンセリング）
- 発症前診断と適切なサーベイランス（2次予防：早期発見）
- 予防的医療の選択（1次予防）

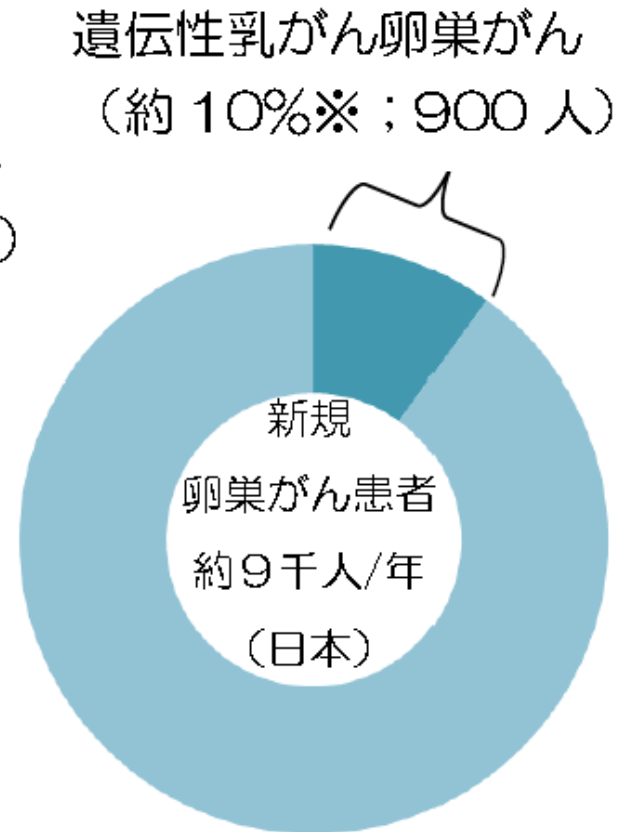
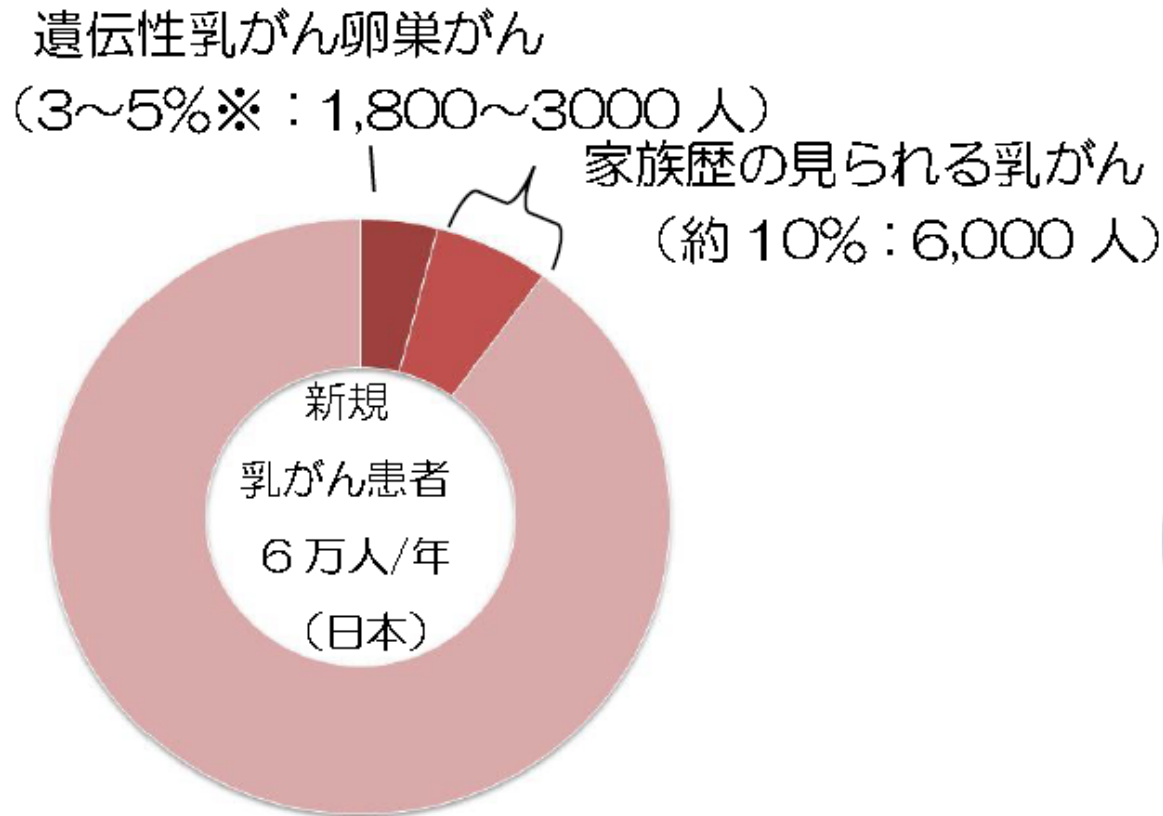
主な遺伝性腫瘍 (17疾患25遺伝子)

疾患名	遺伝	主な腫瘍発生臓器・腫瘍	遺伝子
リンチ症候群	AD	大腸癌, 子宮内膜癌, 胃癌	<i>MSH2, MLH1, PMS2, MSH6,</i>
家族性大腸腺腫症	AD	大腸腺腫, 胃・小腸ポリープ、軟部腫瘍	<i>APC</i>
MYH関連ポリポーシス	AR	大腸腺腫	<i>MYH</i>
若年性ポリポーシス	AD	消化管ポリープ	<i>SMAD4, BMPR1A</i>
ポイツ・イエーガース症候群	AD	消化管ポリープ(過誤腫), 消化器癌, 乳癌, 子宮がん	<i>STK11</i>
PTEN過誤腫症候群	AD	消化管ポリープ、甲状腺腫瘍, 乳癌, 子宮内膜癌	<i>PTEN</i>
遺伝性乳がん卵巣がん症候群	AD	乳癌, 卵巣癌, 前立腺癌、膵がん	<i>BRCA1, BRCA2</i>
リ・フラウメニ症候群	AD	乳癌, 軟部肉腫・骨肉腫, 副腎皮質癌,	<i>p53</i>
フォンヒッペル・リンドウ病	AD	中枢神経・網膜血管芽腫, 腎癌, 褐色細胞腫	<i>VHL</i>
網膜芽細胞腫	AD	網膜芽細胞腫, 骨肉腫, 軟部肉腫, 乳癌	<i>RB1</i>
神経線維腫症2型	AD	前庭神経鞘腫, 脊髄腫瘍, 髄膜腫	<i>NF2</i>
遺伝性パラングリオーマ	AD	頭頸部パラングリオーマ, 褐色細胞腫	<i>SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB</i>
結節性硬化症	AD	中枢神経腫瘍、腎血管筋脂肪腫, 肺リンパ管筋腫症	<i>TSC1, TSC2</i>
WT1関連ウィルムス腫瘍	AD	ウィルムス腫瘍(腎芽細胞腫)	<i>WT1</i>
多発性内分泌腫瘍症1型	AD	副甲状腺過形成, 膵内分泌腫瘍, 下垂体腫瘍	<i>MEN1</i>
多発性内分泌腫瘍症2型	AD	甲状腺髄様癌, 褐色細胞腫	<i>RET</i>
家族性甲状腺髄様癌	AD	甲状腺髄様癌	<i>RET</i>

一般集団における遺伝性腫瘍の頻度

遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) および遺伝性乳癌	1/200
Lynch症候群	1/250
神経線維腫症1型	1/3,500
結節性硬化症	1/6,000
家族性大腸腺腫症	1/17,000
Li-Fraumeni症候群	1/20,000
多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN1)	1/30,000
多発性内分泌腫瘍症2型 (MEN2)	1/35,000
遺伝性網膜芽細胞腫	1/38,000
von Hippel-Lindau病	1/38,000
Cowden症候群	1/100,000

遺伝性乳がん卵巣がん(HBOC)の頻度



日本人乳がん患者における乳がん関連遺伝子変異

Gene	No. of pathogenic variants	Cases(n=7,051)	Controls(n=11,241)	P-value*	OR	(95% CI)
		No. of carriers (%)	No. of carriers (%)			
BRCA2	85	191 (2.71)	19 (0.17)	9.87×10^{-58}	16.4	(10.2–28.0)
BRCA1	55	102 (1.45)	5 (0.04)	3.71×10^{-36}	33.0	(13.7–103.8)
PALB2	21	28 (0.40)	5 (0.04)	5.79×10^{-8}	9.0	(3.4–29.7)
TP53	13	16 (0.23)	3 (0.03)	5.93×10^{-5}	8.5	(2.4–45.6)
PTEN	12	11 (0.16)	1 (0.01)	2.16×10^{-4}	17.6	(2.6–753.3)
CHEK2	17	26 (0.37)	13 (0.12)	4.31×10^{-4}	3.2	(1.6–6.8)
NF1	8	8 (0.11)	0 (0.00)	4.86×10^{-4}	Inf	(2.7–Inf)
ATM	27	22 (0.31)	17 (0.15)	0.031	2.1	(1.0–4.1)
CDH1	2	2 (0.03)	0 (0.00)	0.149	Inf	(0.3–Inf)
NBN	3	1 (0.01)	3 (0.03)	1.000	0.5	(0.0–6.6)
STK11	1	0 (0.00)	1 (0.01)	1.000	0.0	(0.0–62.1)
Sum	244	404 [#] (5.73)	67 (0.60)	2.87×10^{-102}	10.1	(7.8–13.4)

Momozawa Y et al. Nat Commun. 2018 Oct 4;9(1):4083.

- ・ 一般乳がん患者の4.16%に、BRCA1/2の病的バリエーションが同定された
- ・ 一般乳がん患者の5.73%に、遺伝性腫瘍原因遺伝子に病的バリエーションあり

遺伝学的評価実施クライテリア (1)

- 研究で同定されたものも含め、既知の癌易罹患性遺伝子の病的/病的疑いバリエーションが家系内に同定されている者
- 腫瘍の遺伝子解析 (tumor testing) で既知の癌易罹患性遺伝子の病的/病的疑いバリエーションが家系内に同定された者
- 以下の癌に罹患した者 (年齢を問わない)
 - 卵巣癌
 - 膵癌
 - 転移性前立腺癌
 - アッシュケナジーユダヤ人を先祖に持つ者の乳癌または高悪性度前立腺癌 (GS \geq 7)
- 以下のいずれかに該当する乳癌
 - 若年発症乳癌 (50歳以下)
 - 60歳以下のトリプルネガティブ乳癌
 - ひとりに2つ以上の原発乳癌
 - 年齢を問わない乳癌があり、以下のいずれかに該当
 - ◇ 以下を満たす3度近親以内の血縁者が1人以上いる
 - 50歳以下の乳癌
 - 浸潤性卵巣癌
 - 男性乳癌
 - 膵癌
 - 高悪性度 (GS \geq 7) または転移性前立腺癌
 - ◇ 3度近親以内の2名以上の血縁者に乳癌

遺伝学的評価実施クライテリア (2)

- 以上の条件を満たさないが1度近親もしくは2度近親者が以下のいずれかを満たす場合
 - 45歳以下の乳癌
 - 卵巣癌
 - 男性乳癌
 - 膵癌
 - 転移性前立腺癌
 - ひとりに2つ以上の原発乳癌
 - 家系図の同じ側（父方もしくは母方）に2人以上の原発乳癌，少なくとも1人は50歳以下で診断
- 家系図の同じ側（父方もしくは母方）の既往歴または家族歴で以下の3つ以上が該当（特に若年-50歳以下，ひとりの多発癌も含む）
 - 乳癌，肉腫，副腎皮質癌，脳腫瘍，白血病（⇒Li-Fraumeni syndrome）
 - 大腸癌，子宮内膜癌，甲状腺癌，腎癌，皮膚病変，大頭症，または消化管過誤腫性ポリープ（⇒Cowden disease）
 - 小葉癌（乳癌），びまん性胃癌（⇒CDH1 guidelines, Genes）
 - 乳癌，胃癌または過誤腫性ポリープ，卵巣性索腫瘍，膵癌，精巣セルトリ細胞腫瘍，または小児皮膚色素沈着（⇒STK11 guidelines, Genes）

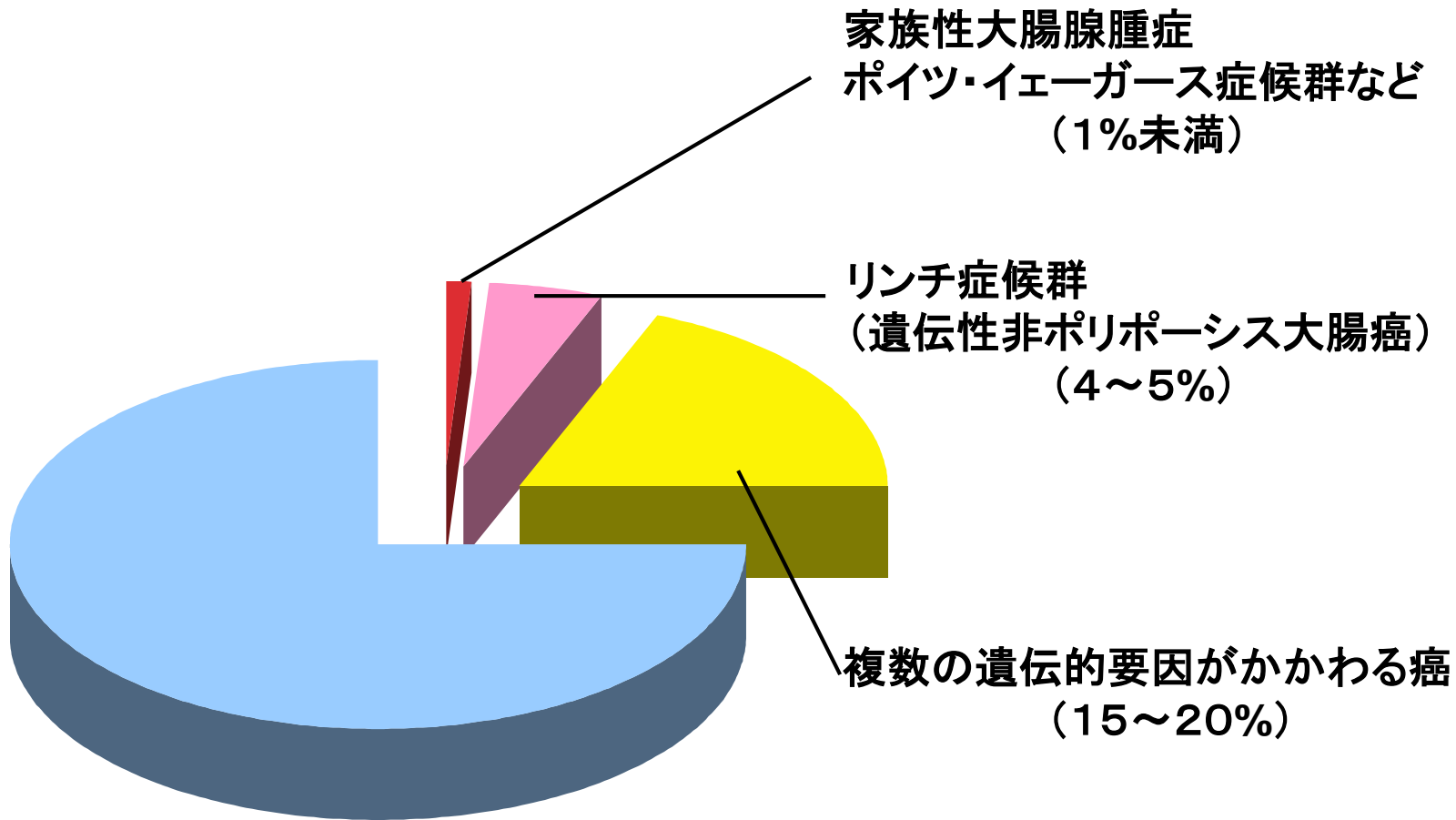
HBOCコンソーシアムのかんたんチェック

母方、父方それぞれの家系について、以下の質問にお答えください。あなた自身を含めたご家族の中に該当する方がいらっしゃる場合に、□にチェックを入れてください。

- 40歳未満で乳がんを発症した方がいますか？
- 年齢を問わず卵巣がん(卵管がん・腹膜がん含む)の方がいらっしゃいますか？
- ご家族の中でお一人の方が時期を問わず原発乳がんを2個以上発症したことがありますか？
- 男性の方で乳がんを発症された方がいらっしゃいますか？
- ご家族の中でご本人を含め乳がんを発症された方が3名以上いらっしゃいますか？
- トリプルネガティブの乳がんといわれた方がいらっしゃいますか？
- ご家族の中に BRCAの遺伝子変異が確認された方がいらっしゃいますか？

上記の質問に一つでも該当する項目があれば、あなたが遺伝性乳がん卵巣がんである可能性は一般よりも高いと考えられます

大腸癌における遺伝的要因



約4分の1は遺伝的要因が関与している

リンチ症候群拾い上げのための臨床基準

アムステルダム II 診断基準 (1999)

少なくとも3人の血縁者がリンチ症候群関連癌（大腸癌，子宮内膜癌，小腸癌，腎盂・尿管癌）に罹患しており，かつ，以下のすべての条件を満たす。

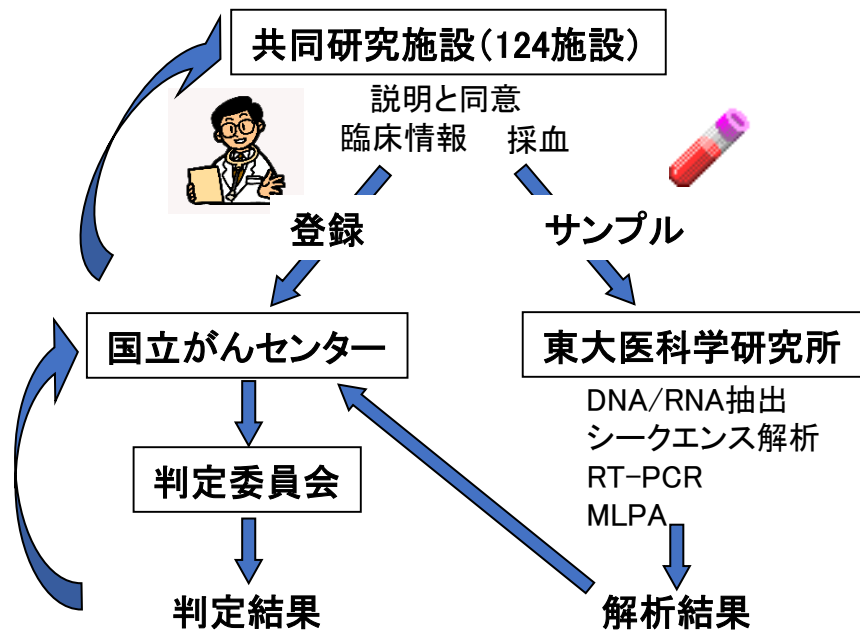
1. 罹患者の1名は他の2名の第1度近親者である。
2. 少なくとも継続する2世代にわたり罹患者がいる。
3. 罹患者の1名は50歳未満で診断されている。
4. 家族性大腸腺腫症が除外されている。
5. 腫瘍が癌であることが病理学的に確認されている。

改定ベセスダガイドライン (2004)

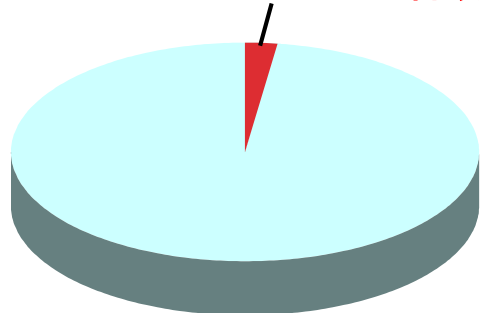
- 1 50歳未満の大腸がん患者
- 2 同時性・異時性の大腸またはHNPCC関連腫瘍（大腸、子宮体、腎盂・尿管、小腸、胃、卵巣、膵臓、胆管・胆嚢、脳、皮膚・皮脂腺腫瘍）を有する患者(年齢に無関係)
- 3 MSI-H型の病理組織像（腫瘍内浸潤リンパ球、Crohn様炎症細胞浸潤、粘液・印環がん、髄様増殖パターン）を呈する60歳未満の大腸がん患者
- 4 第一度近親者に1人以上のHNPCC関連腫瘍患者をもち、そのうちの少なくとも一人は50歳未満である大腸がん患者
- 5 第一度近親者に2人以上のHNPCC関連腫瘍患者を持つ大腸がん患者(年齢に無関係)

HNPCCの登録と遺伝子解析プロジェクト

プロジェクト概要 (2002年9月2008年10月)

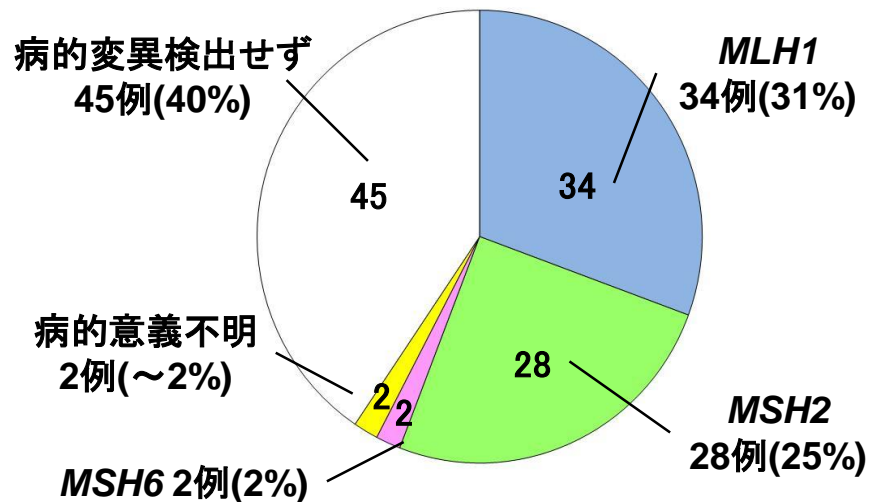


修正アムステルダム基準*を満たす大腸癌
(4030症例: 2002年9月~2004年4月)
HNPCC合致例 85症例(約 2.1%)

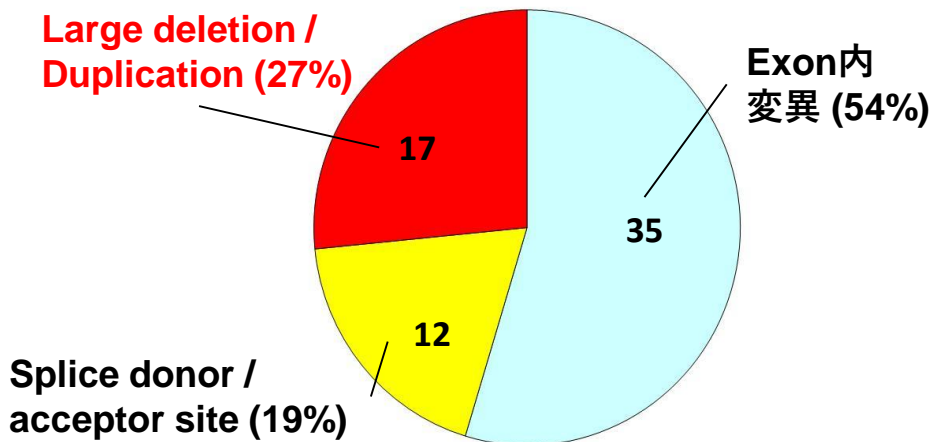


*胃癌を関連癌に加えた基準

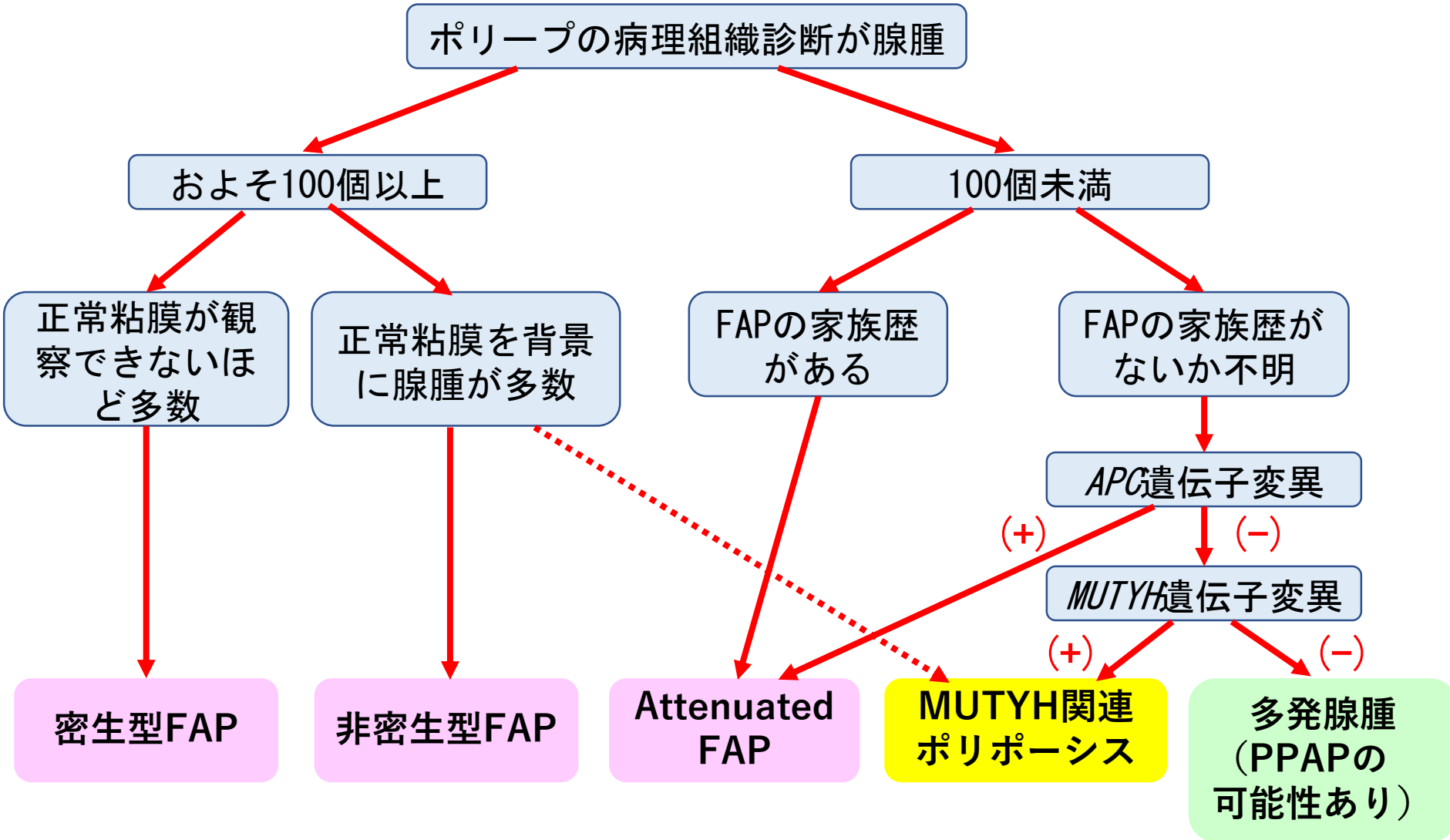
遺伝子変異頻度と原因遺伝子 (64例/111例)



遺伝子変異のタイプ、存在部位



FAP診断のフローチャート

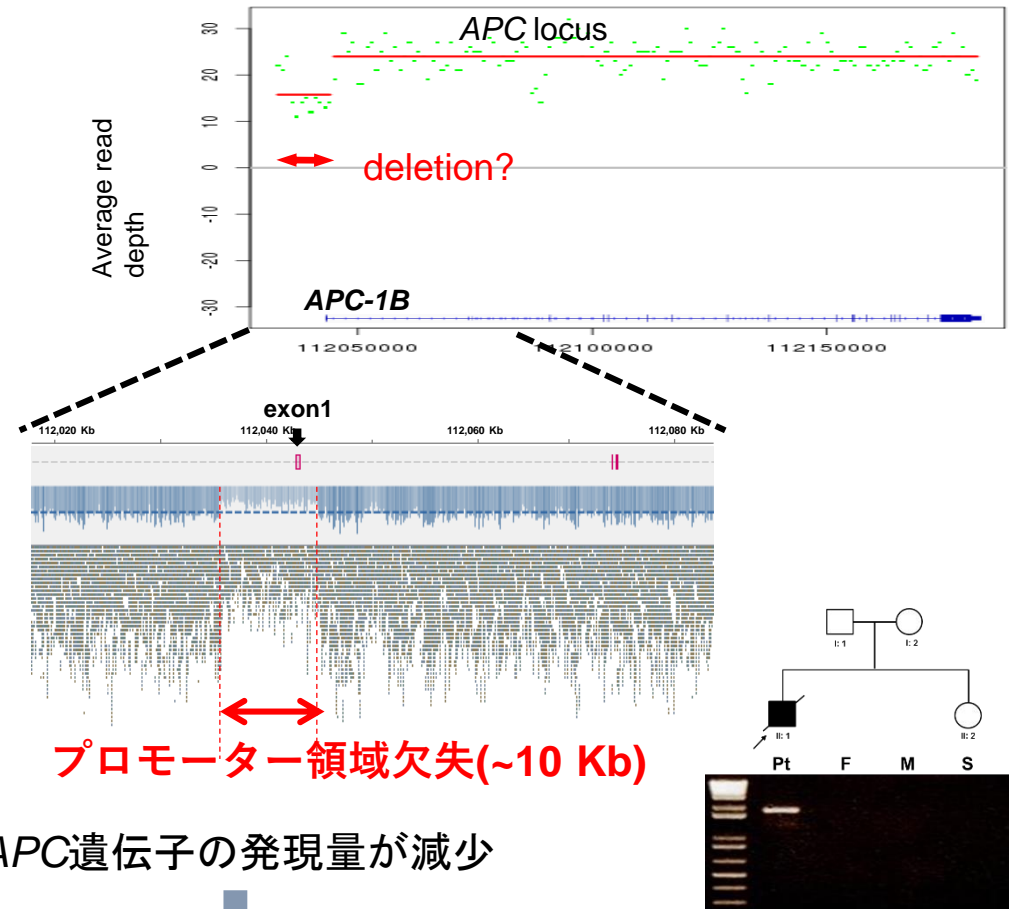


全ゲノム解析による病的構造異常の同定

(A) APC遺伝子の遺伝子変化

Types	Variants
intronic	c.136-53T>C
intronic	c.729+88T>C
synonymous	c.1458T>C, p.Y486Y
synonymous	c.1635G>A, p.A545A
synonymous	c.4479G>A, p.T1493T
synonymous	c.5034G>A, p.G1678G
synonymous	c.5268T>G, p.S1756S
nonsynonymous	c.5465T>A, p.V1822D
synonymous	c.5880G>A, p.P1960P

(B) APC遺伝子および周辺の構造異常



病気の原因となる遺伝子変化なし

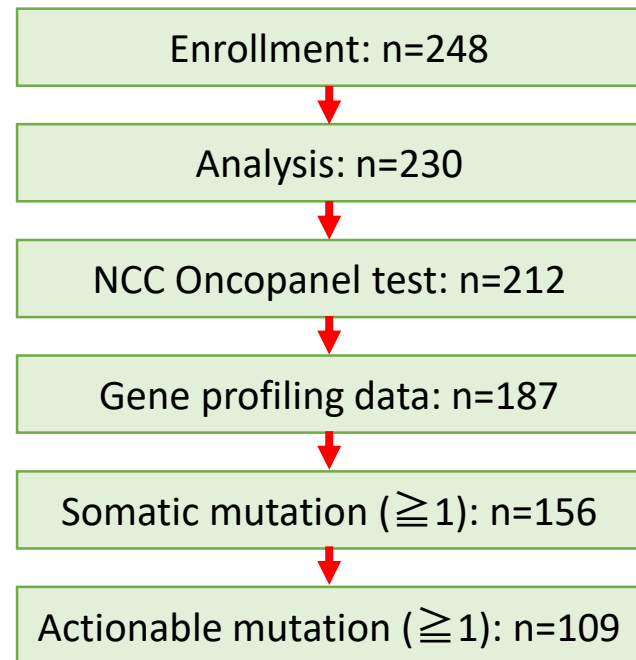
APC遺伝子の発現量が減少

↓
病気の原因

両親にはない突然変異

NCCオンコパネル検査における二次的所見

Mutations and copy number alterations for all exons					Fusions
ABL1	CRKL	IDH2	NF1	RAC2	ALK
ACTN4	CREBBP	IGF1R	NFE2L2/Nrf2	RAD51C	AKT2
AKT1	CTNNB1	IGF2	NOTCH1	RAF1/CRAF	BRAF
AKT2	CUL3	IL7R	NOTCH2	RB1	ERBB4
AKT3	DDR2	JAK1	NOTCH3	RET	FGFR2
ALK	EGFR	JAK2	NRAS	RHOA	FGFR3
APC	ENO1	JAK3	NRG1	ROS1	NRG1
ARAF	EP300	KDM6A/UTX	NTRK1	SETBP1	NTRK1
ARID1A	ERBB2/HER2	KEAP1	NTRK2	SETD2	NTRK2
ARID2	ERBB3	KIT	NTRK3	SMAD4	PDGFRA
ATM	ERBB4	KRAS	NT5C2	SMARCA4/BRG1	RET
AXIN1	ESR1/ER	MAP2K1/MEK1	PALB2	SMARCB1	ROS1
AXL	EZH2	MAP2K2/MEK2	PBRM1	SMO	
BAP1	FBXW7	MAP2K4	PDGFRA	STAT3	
BARD1	FGFR1	MAP3K1	PDGFRB	STK11/LKB1	
BCL2L11/BIM	FGFR2	MAP3K4	PIK3CA	TP53	
BRAF	FGFR3	MDM2	PIK3R1	TSC1	
BRCA1	FGFR4	MDM4	PIK3R2	VHL	
BRCA2	FLT3	MET	POLD1		
CCND1	GNA11	MLH1	POLE		
CD274/PD - L1	GNAQ	MTOR	PRKCI		
CDK4	GNAS	MSH2	PTCH1		
CDKN2A	HRAS	MYC	PTEN		
CHEK2	IDH1	MYCN	RAC1		



114遺伝子中13が遺伝性腫瘍関係遺伝子 (ACMG)

Secondary findings: 6/187 (3.2%)

4 cases BRCA1/2 mutation (HBOC)

1 case: MSH2 mutation (Lynch syndrome)

1 case: TP53 mutation (Li/Fraumeni syndrome)

ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言

ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言

がん遺伝子パネル検査を中心に 改訂版(20190327版)

(4)開示すべき二次的所見

- ① 治療法・予防法が存在し、患者本人・血縁者の健康管理に有益な所見で、病的変異であることが確実であるものに限り
- ② 精度や確実性が十分でないため、患者や血縁者に精神的負担を与えたり、誤解を招いたりするおそれがあり、有益性が勝ることが明らかでない場合は開示対象としないこと
- ③ 開示対象遺伝子は生命への重篤性や治療・予防の可能性などから開示を推奨されているACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) recommendations9)で指定されている59 遺伝子が参考となること(注9) など

がん遺伝子パネル検査二次的所見開示遺伝子案 (Ver1.2_20190121版)

遺伝子名	疾患名	日本での(未発症者)サーベイランス等の記載#
BRCA1	遺伝性乳癌卵巣癌症候群	遺伝性乳癌卵巣癌症候群診療の手引き2017年版
BRCA2		
MLH1	Lynch症候群	遺伝性大腸癌診療ガイドライン2016年(大腸癌研究会)
MSH2		
MSH6		
PMS2		
APC		
MEN1	多発性内分泌腫瘍症 1 型	多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック2013年
RET	多発性内分泌腫瘍症 2 型	
RB1	網膜芽細胞腫	小児がん診療ガイドライン2016第5章網膜芽細胞腫
VHL	Von Hippel Lindau病	VHL病診療ガイドライン

・本リストは要請に基づいて、2019年4月からの保険診療化に対応できるようにリスト化した暫定案であり、Actionabilityは今後、ワーキンググループによって科学的に評価される。
・上記のリストの遺伝子変異が腫瘍部組織のみの検査で検出され、生殖細胞系列変異が疑われる場合は積極的にシングルサイト検査を考慮することが推奨される。

海外における遺伝性腫瘍遺伝子検査の変化

単一遺伝子解析



遺伝子パネル解析



エクソーム解析
全ゲノム解析？



など



Part of CHECK4CANCER



など

American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility

Robson ME, et al. Clin Oncol. 2015 Nov 1;33(31):3660-7

1. **がんゲノム解析における生殖細胞系列変異の活用**
偶発的・二次的所見に対するベストプラクティスの開発の必要性
2. **遺伝性腫瘍関連遺伝子のマルチ遺伝子パネル検査における課題**
マルチ遺伝子パネル検査の依頼、リスク評価における専門家の関与の必要性
3. **遺伝子検査における品質保証**
検査に関する適切な規制・管理
4. **腫瘍専門医の教育**
がんリスク評価および遺伝性腫瘍患者の健康管理に関係する腫瘍専門医および医療専門家の継続的な教育を推奨
5. **ハイリスクグループに対する適切な健康管理・医療サービスの提供**
遺伝性腫瘍患者あるいはがんの遺伝的要因が疑われる個人に対するがんリスク評価と健康管理・予防医療サービスの普及

遺伝性腫瘍の全ゲノム解析における検討事項

遺伝性腫瘍の診断に関する課題

1. 拾い上げ方法

- がんパネル（プロファイル）検査の二次所見として
- **臨床情報を基にした対象者の選別**

BBJが保有する検体を用いる利点

既に多数のがん患者の末梢血DNAが収集され、DNAが保管されている

BBJが保有する検体を用いる欠点

患者の家族歴に関する情報が不均一・不十分？

新たに検体を収集する利点

目的に応じた拾い上げ方法が選択的可能

新たに検体を収集する欠点

検体収集に時間と・コストがかかる

2. 検査体制（保険収載・品質管理）
3. 人材育成
4. 医療提供（治療・予防）
5. データベース・データの利活用

リンチ症候群患者の遺伝子・臓器別腫瘍発生頻度

臓器	<i>MLH1</i> or <i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>	<i>PMS2</i>	General Population
大腸がん	52～82 %	10～22 %	15～20 %	4.5 %
子宮内膜がん	25～60 %	16～26 %	15 %	2.7 %
前立腺がん	～30 %	～30 %	NR	11.6 %
卵巣がん	11～20 % (<i>MLH1</i>) 15～24 % (<i>MSH2</i>)	average or increased	average or increased	1.3 %
胃がん	6～13 %	< 3 %	increased	< 1 %
肝・胆道がん	1～4 %	NR	increased	< 1 %
泌尿器がん	1～7 %	< 1 %	increased	< 1 %
小腸がん	3～6 %	NR	increased	< 1 %
脳腫瘍	1～3 %	NR	increased	< 1 %
皮脂腺腫瘍	1～9 %	NR	NR	< 1 %
膵がん	1～6 %	NR	NR	< 1 %

NR: not reported