

2021年2月12日

国立大学附属病院臨床研究推進会議 第9回総会シンポジウム

(3) がんゲノム医療の体制構築の現状・課題

がんゲノム医療と 生殖細胞系列バリエーションへの対応

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻
腫瘍制御学講座 (臨床遺伝子医療学分野)

平沢 晃



がんゲノム医療とは

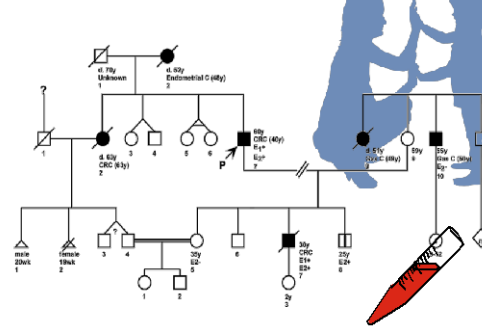
がんゲノム医療の定義

「がん患者の腫瘍部および正常部のゲノム情報を用いて治療の最適化・予後予測・発症予防をおこなう医療(未発症者も対象とすることがある。またゲノム以外のマルチオミックス情報も含める)」

がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会 報告書
～国民参加型がんゲノム医療の構築に向けて～
(厚生労働省HP 平成29年6月27日)より転載

がんの2つのゲノム医療

●がんの遺伝が心配な方

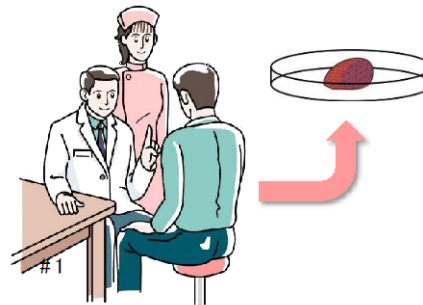


正常細胞（持って生まれた体質）の
臨床ゲノム検査
（クリニカル・シーケンシング）

早期発見・治療、発がん抑制による個別化予防

治療の副作用予防・効果予測

●がんの薬物療法が必要な方（診療科支援）



がん組織（病変部位）の臨床ゲノム検査
（クリニカル・シーケンシング）

そのがん固有の「アキレス腱」や「免疫応答」を狙う、がんの個別化治療

中釜 斉 今後のがん医療について ゲノム医療の実現
「がんの2つのゲノム医療」第11回 健康・医療戦略参与
会合資料（2016年7月22日）より転載

がん遺伝子パネル検査では潜在している 遺伝性疾患が同定される事がある

- 2020年現在ではがん遺伝子パネル検査に搭載されている遺伝子のがん関連遺伝子
- 2019年の閣議でがんに関する全ゲノム解析等の推進することを決定
 - 今後はがん以外の遺伝子の同定
 - 遺伝情報をどのように活用していくかを検討

がんの約1割は遺伝性

Study名	頻度	n	文献
MSKCC Study	13%	1,566	Schrader KA et al. JAMA Oncol 2(1): 104-11. 2016
U of Michigan Study	12%	500	Robinson DR et al. Nature 548(7667): 297-303. 2017
U of California, San Francisco	16.3	546	Korn WM et al. JCO 35(15) : suppl. 2017
Invitae Study	16%	113,307	Yang S et al. JCO 35(15) : suppl. 2017
Color Genomics Study	11.6%	23,179	Neben CL et al. J Mol Diagn 21(4):646-657. 2019

遺伝性腫瘍症候群と原因遺伝子

疾患名	遺伝子名
遺伝性乳がん卵巣がん症候群	<i>BRCA1/BRCA2</i>
Lynch症候群	<i>MLH1/MSH2/MSH6/PMS2</i>
Peutz-Jeghers症候群	<i>STK11</i>
Cowden病（PTEN過誤腫症候群）	<i>PTEN</i>
リ・フラウメニ症候群	<i>TP53</i>
家族性腺腫性ポリポーシス	<i>APC</i>
多発性内分泌腫瘍症Ⅰ型	<i>MEN1</i>
多発性内分泌腫瘍症Ⅱ型、家族性甲状腺髄様がん	<i>RET</i>
MYH-関連ポリポーシス	<i>MUTYH</i>
フォン・ヒッペル・リンドウ病	<i>VHL</i>
遺伝性パラガングリオーマ、褐色細胞腫症候群	<i>SDHB</i>
結節性硬化症	<i>TSC1/TSC2</i>
WT1-関連Wilms腫瘍	<i>WT1</i>
神経線維腫症Ⅱ型	<i>NF2</i>
網膜芽細胞腫	<i>RB1</i>
遺伝性平滑筋腫腎細胞癌症候群	<i>FH</i>

ゲノム医療で開示を考慮する生殖細胞系列バリエーション

(AMED A2 小杉眞司班)



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

[採用情報](#) [情報公開](#) [アクセス](#) [お問い合わせ](#)

[メールマガジン登録](#)

サイト内検索



AMEDについて

事業紹介

公募情報

事業の成果

ニュース

[トップ](#) > [ニュース](#) > [成果情報](#) > 「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—その1：がん遺伝子パネル検査を中心に（改定第2版）」及び「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—その2：次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針（改定版）」の公開

成果情報

「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—その1：がん遺伝子パネル検査を中心に（改定第2版）」及び「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—その2：次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針（改定版）」の公開

令和2年1月21日 [成果情報](#)

国立大学法人京都大学大学院医学研究科
国立研究開発法人日本医療研究開発機構

日本医療研究開発機構（AMED）のゲノム創薬基盤推進研究事業 A-②：ゲノム情報患者還元課題—患者やその家族等に対して必要とされる説明事項や留意事項を明確化する課題「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」（研究代表者：京都大学 小杉眞司）は、「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—その1：がん遺伝子パネル検査を中心に（改定第2版）」及び「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言—その2：次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針（改定版）」を作成しました。

本提言を参照いただき、ゲノム医療における情報伝達が円滑に進むようご活用いただけましたら幸いです。

ニュース

プレスリリース

成果情報

トピックス

事業に関するお知らせ

Points to consider for reporting of germline variation in patients undergoing tumor testing: a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

Marilyn M. Li, MD¹, Elizabeth Chao, MD, PhD², Edward D. Esplin, MD, PhD³, David T. Miller, MD, PhD⁴, Katherine L. Nathanson, MD⁵, Sharon E. Plon, MD, PhD^{6,7}, Maren T. Scheuner, MD, MPH^{8,9} and Douglas R. Stewart, MD¹⁰; ACMG Professional Practice and Guidelines Committee¹¹

米国臨床遺伝・ゲノム学会(American College of Medical Genetics and Genomics) 2020

検査方法	必要な検体	検査が対象とする PGPV	生殖細胞系列の確認検査
Tumor-only検査	腫瘍部組織	おおむね推測可能	必要
Matched-pair検査 <生殖細胞系列の情報を引き算する>	腫瘍部組織及び正常組織（血液を含む）	マスクされる	生殖細胞系列のバリエーションはレポートされないため確認できない
Matched-pair検査 <生殖細胞系列の情報を特定する>	腫瘍部組織及び正常組織（血液を含む）	PGVを検出	本人の診断は不要 血縁者検査を検討する場合には要検討

がんゲノム検査で検出される生殖細胞系列病的バリエーションに対する対応

Germline findings

Tumor-only検査：腫瘍部組織を用いる検査

Matched-pair検査：腫瘍部組織と正常組織（血液を含む）を同時に調べる検査

PGPV (presumed germline pathogenic variant)

：生殖細胞系列由来であることが推定される病的バリエーション

PGV (pathogenic germline variant)

：生殖細胞系列病的バリエーション



がん表現型と遺伝性腫瘍についての考え方

1. 家族歴聴取は大事

表現型（関連がんや若年発症例）で遺伝性腫瘍の推定はある程度可能

2. しかし表現型がなくても遺伝性腫瘍である事がある

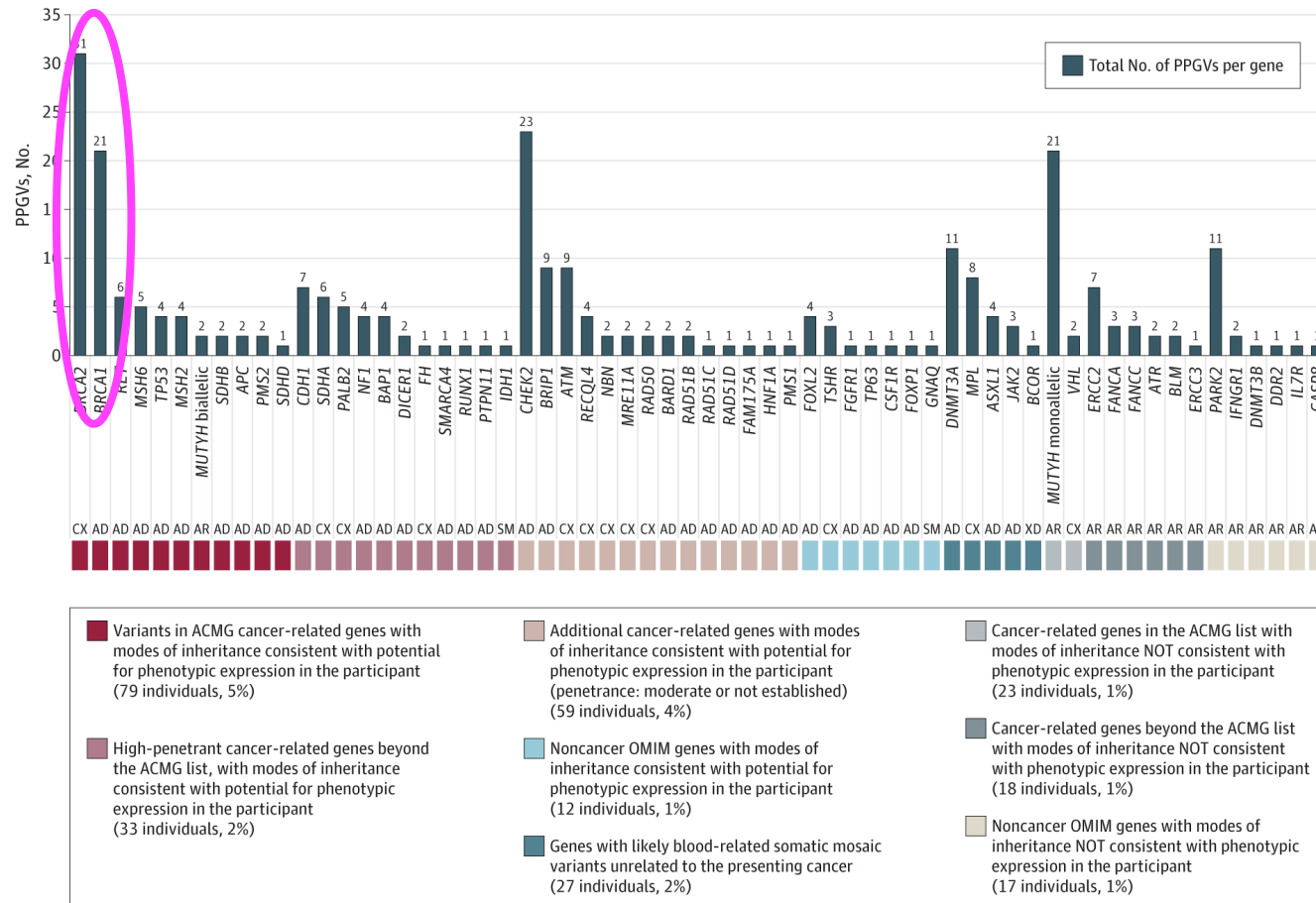
（「若年発症例がないから遺伝性腫瘍の可能性がない」は間違い）

3. がんのうち遺伝性の予測確立約1割

「がんをみたら遺伝性腫瘍を疑え」

「がんと診断したときから遺伝診療が始まる」

がん遺伝子パネル検査でもっとも高頻度 に同定される病的バリエントは *BRCA1/2*



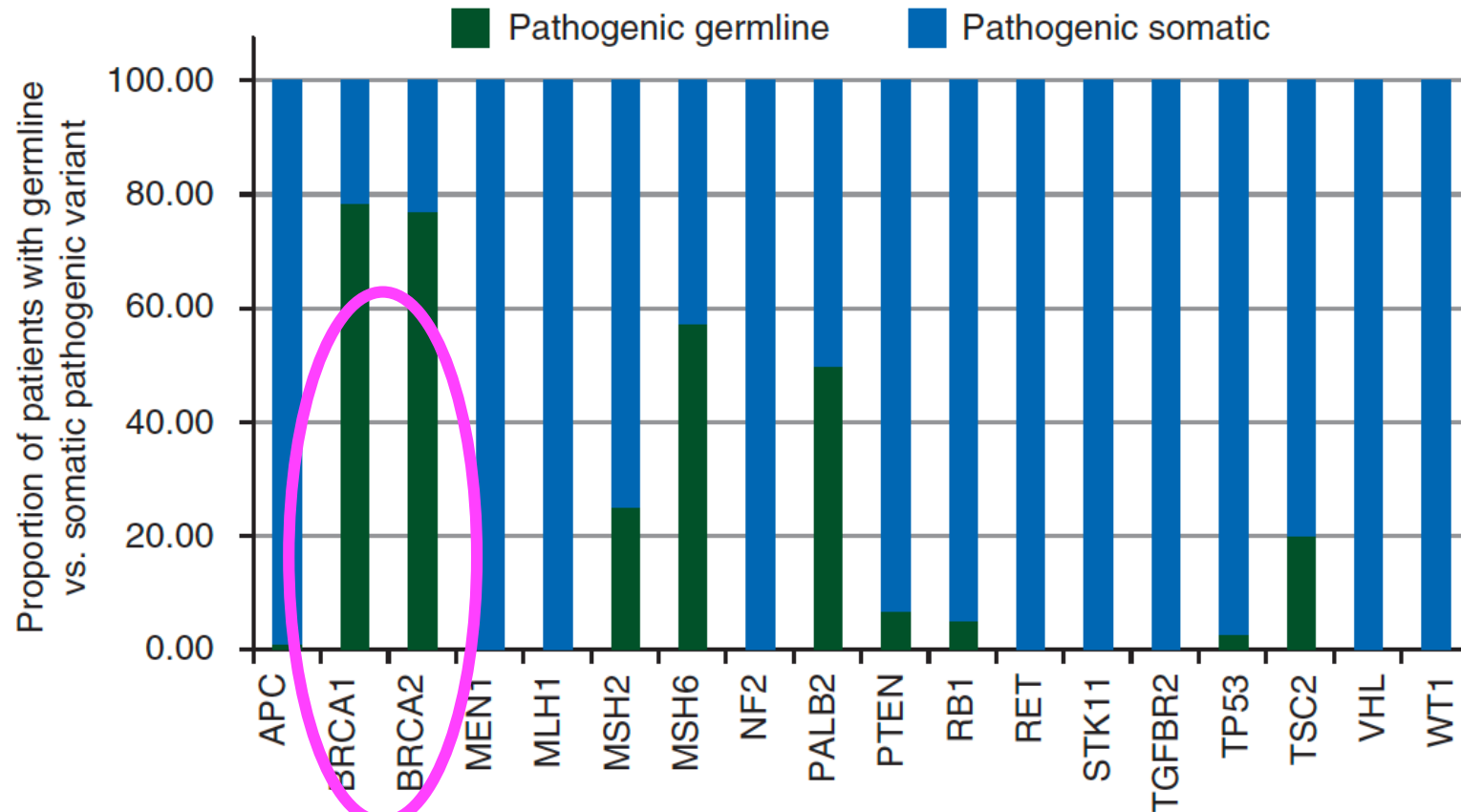
(MSK-IMPACT : Memorial Sloan Kettering Cancer Center)

(Schrader KA, et al. *JAMA Oncol* 2016)

Incidental germline variants in 1000 advanced cancers on a prospective somatic genomic profiling protocol

F. Meric-Bernstam^{1,2,3*}, L. Brusco², M. Daniels^{9,10}, C. Wathoo², A. M. Bailey², L. Strong¹⁰, K. Shaw², K. Lu^{9,10}, Y. Qi⁴, H. Zhao⁴, H. Lara-Guerra^{2,13}, J. Litton⁸, B. Arun^{8,10}, A. K. Eterovic⁷, U. Aytac², M. Routbort⁶, V. Subbiah¹, F. Janku¹, M. A. Davies^{7,11}, S. Kopetz¹², J. Mendelsohn^{2,5}, G. B. Mills^{2,7} & K. Chen^{2,4}

(Meric-Bernstam F, et al. *Ann Oncol.* 2016)

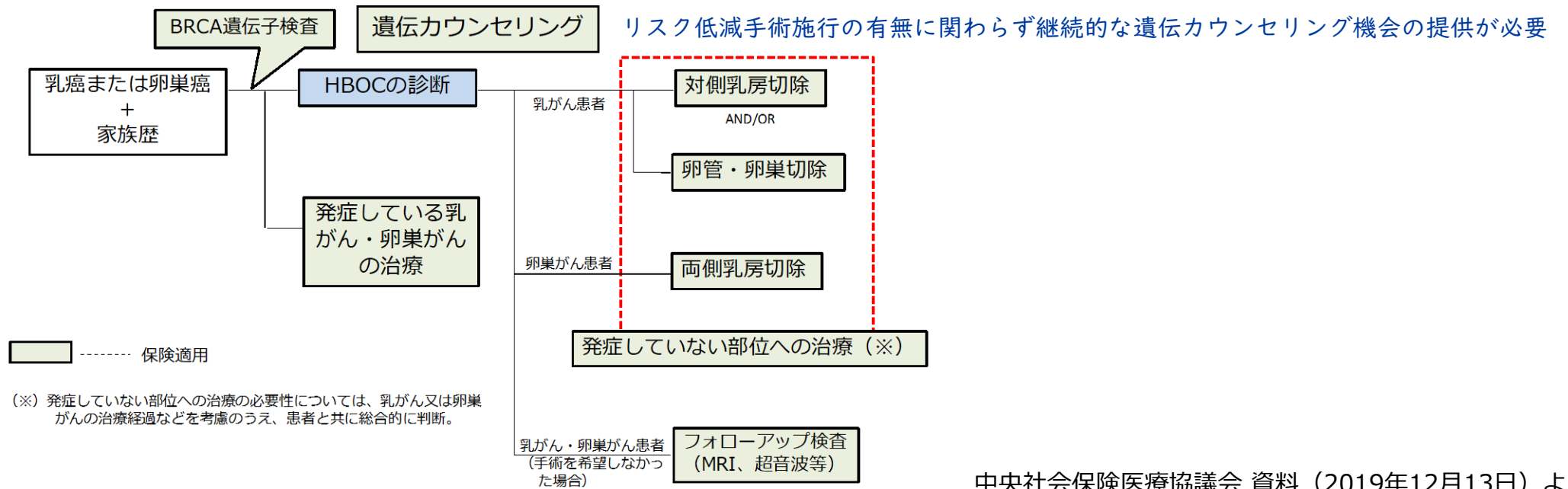


腫瘍組織のがんゲノム検査でBRCA1/2が検出された場合、約8割が生殖細胞系列由来

遺伝性乳癌卵巣癌症候群

(Hereditary breast and ovarian cancer syndrome: HBOC)

- ・ *BRCA1/2* 生殖細胞系列病的バリエーション（変異）が原因
- ・ 常染色体優性遺伝
- ・ 女性では乳がん、卵巣がん・卵管がん・腹膜がんを発症しやすい
- ・ 若年性の乳がん、両側性乳がん
- ・ 男性乳がん
- ・ 前立腺がん
- ・ 膵がん
- ・ PARP阻害薬に高感受性
- ・ 一般集団の1/200-400人で*BRCA1/2* 生殖細胞系列病的バリエーションを保持



中央社会保険医療協議会 資料 (2019年12月13日) より

対象

乳癌卵巣既発症者のみが対象

- ・ 乳がん既発症者で 以下のいずれか：
 - 45 歳以下の乳がん発症
 - 60 歳以下のトリプルネガティブ乳がん発症
 - 2 個以上の原発性乳がん発症
 - 第3度近親者内に乳がんまたは卵巣がん発症者が1名以上がいる
 - 男性乳がん
- ・ 卵巣がん/卵管がん/腹膜がん 既発症者

BRCA1/2 病的バリエーション保持者の頻度

一般集団の約200-400人に1人 prevalence

日本人口 1.265億人
BRCA1/2病的バリエーション保持者は約316万-635万人



山陽・東海道新幹線 のぞみ号16両編成 定員 1,323名
BRCA1/2病的バリエーション保持者が約3.3-6.6人乗車



がん遺伝子パネル検査は 遺伝学的検査目的では使用しない

偽陰性がある

- DNAの品質
- 検出法
- 病原性評価のパイプライン
- 開示対象遺伝子

偽陽性もある

- Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential(CHIP)

がん遺伝子パネル検査で *BRCA1/2* 病的バリエーションが 同定されなかった場合でも HBOC は否定できない



NO REPORTABLE ALTERATIONS WITH COMPANION DIAGNOSTIC (CDx) CLAIMS

Refer to appendix for limitation statements related to *BRCA1/2* alteration results in ovarian cancer.

See professional services section for additional information

12. Alterations in polyT homopolymer runs may not be reliably detected in *BRCA1/2*.
13. Certain large rearrangements in *BRCA1/2* including large scale genomic deletions (affecting at least one whole exon), insertions or other deleterious genomic rearrangements including inversions or transversion events, may not be detected in an estimated 5% of ovarian cancer patients with *BRCA1/2* mutations by F1CDx.
14. Certain potentially deleterious missense or small in-frame deletions in *BRCA1/2* may not be reported under the “CDx associated findings” but may be reported in the “Other alterations and biomarkers identified” section in the patient report.

大領域の欠失・挿入等の遺伝子再構成については卵巣癌の5%で見逃す危険がある

遺伝情報は正しく知ることによって病気の 診断、予防、治療に有効に活用可能

Q. がんが遺伝性であるかを知るメリットは？

1 本人の治療法の選択

- 抗がん薬 *BRCA1/2*とPARP阻害薬
MMR遺伝子と免疫チェックポイント阻害薬
- 術式
- 放射線治療の選択

2 本人のがん予防、二次がん予防

3 血縁者のがん予防

がん死低減

遺伝情報を正しく共有するメリットを活用できる社会に

遺伝情報は

- 当事者と医療者間で共有
- 医療者間で共有
- 家系員間で共有
- 国際的に共有 (データシェアリング)



日本人類遺伝学会
第60回大会

ゲノム情報をとおして
人々の幸せに貢献する

Contributing to our happiness
through genomic information

大会長 稲澤 譲治 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子細胞遺伝分野 教授
疾患バイオリソースセンター センター長

大会副会長 田中 敏博 東京医科歯科大学 疾患バイオリソースセンター 教授
石川 俊平 大学院医学総合研究科 疾患多様性遺伝学分野 教授
東京医科歯科大学 難治疾患研究所
ゲノム病理学分野 教授

2015. 10/14 WED. - 17 SAT.
京王プラザホテル(新宿)