

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20148

研究課題名(和文)日本人卵巣癌患者のHBOC関連遺伝子変異解析に基づくリスク情報提供プログラム開発

研究課題名(英文) Genetic testing for HBOC-related gene mutation provides important risk information for ovarian cancer patients in Japan

研究代表者

阿部 彰子 (ABE, Akiko)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学系)・助教

研究者番号：30748588

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：卵巣癌患者の遺伝学的検査に対する意識調査とgBRCA1/2遺伝子を含む11遺伝子について、次世代シーケンサーで変異解析を行った。卵巣癌患者127名にHBOCに対するプレカウンセリングを行い、124名で同意が得られ、現在108名にgBRCA1/2検査を実施した。80%で結果開示の希望あり、検査を行った15.7%で生殖細胞系遺伝子変異を認めた。ほとんどの卵巣癌患者で、プレカウンセリングを通じて、自身の遺伝学的検査に積極的な姿勢を認めた。今後家系員を含めたサーベイランス体制の構築に取り組んでいく予定である。

研究成果の概要(英文)：We investigated the awareness survey and the rate of 11 genes including gBRCA1/2 mutation with ovarian cancer. After genetic counselling, 124 of 127 patients with ovarian cancer consented of analysis. For 108 patients, analyses for gBRCA1/2 test were performed. 80% wished for gBRCA1/2 result disclosure, and germline gene mutation was identified in 15.7%. Almost patients with ovarian cancer patients wanted to know genetic risk after genetic counselling. We are planning to develop a surveillance system that includes relatives.

研究分野：婦人科腫瘍 遺伝性腫瘍

キーワード：卵巣癌 遺伝性腫瘍 遺伝子パネル検査

1. 研究開始当初の背景

近年、卵巣癌罹患患者は増加しており、日本でも毎年約1万人が罹患し、約6,000人が原病死する。しかし、有効な検診方法が確立しておらず、個人のリスク評価に基づく予防のためのフローチャート策定が望まれる。卵巣癌の約5~10%は家族集積性を示し、その一部は寄与度の高い単一遺伝子の変異によると遺伝性卵巣癌とされる。遺伝性腫瘍は一般に散発性腫瘍と比較して若年発症などの特徴を持つことから、通常の検診と比べて早期からの初期スクリーニング開始が重要とされ、あらかじめリスクを把握することができれば、適切な予防行動を取り得る場合がある。日本では、一般集団のみならず、卵巣癌患者における各遺伝子変異の頻度や寄与度、遺伝子毎の臨床的特徴などのデータはほとんどない。個人のリスクを評価して、早期発見を可能にし得る行動変容を含む予防プログラムなどに繋げる上で、卵巣癌における原因遺伝子の種類と頻度の把握や臨床病理学的因子など病態・病像との関連を明らかにすることは喫緊の課題と言える。

2. 研究の目的

上記のような背景から、早期発見の難しい難治性癌である卵巣癌の早期発見に資する遺伝的リスクの評価システムのために基礎データ構築を目的に、遺伝的要因としての寄与が確実な遺伝子の日本人卵巣癌症例での頻度や病態との関連を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究は、日本人卵巣癌症例を対象に、BRCA1/2を含むHBOC関連遺伝子11種類(BRCA1/2, BARD1, RAD50, CHEK2, RAD51C/D, BRIP1, XRCC, PALB2, ATM)について生殖細胞系列遺伝子変異解析を次世代シーケンサー(Miseq、イルミナ社)で解析(Amplicon-seq)し、その頻度や変異陽性例の臨床的特徴を検討した。

4. 研究成果

2015年から2年間で卵巣癌患者127名にHBOCに対するプレカウンセリングを行った。124名(97.6%)で同意が得られ、現在108名にgBRCA1/2検査を実施した。同意が得られた124名中99名(80%)はgBRCA1/2の結

果開示を希望し、21名は結果開示を希望しなかった。希望しない理由としては独り身なので検査を受ける意義を感じない、また鬱病罹患あり陽性の結果が出るのが怖いなどの理由があげられた。検査を受けたいと思う理由については、自身および血縁者への健康管理に有用な情報であるとの認識が一番であった。また、検査を行った108名中17名(15.7%)で生殖細胞系列遺伝子変異を認められた(gBRCA1; 6名、gBRCA2; 10名、RAD51C; 1名)。gBRCA1/2変異を有する16名のうち10例高異型度漿液性癌、2例腺癌(分類不能)、その他2例であった。



図1. プレカウンセリング後、研究参加意思の有無 (n=127)

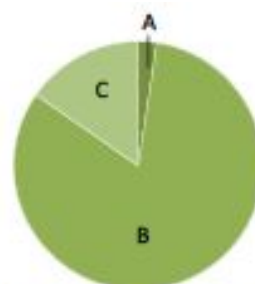


図2. 遺伝子検査結果を知りたいかどうか (n=124)

A. 3例 (0.8%)

自身や家族の健康管理のためにも、遺伝子検査実費がかかってもよいので、是非検査をしてほしい。

B. 96例 (77.4%)

自身や家族の健康管理のためにも、遺伝子検査結果を知りたいが、検査実費が必要になると経済的に無理。

C. 21例 (15.3%)

検査結果は知りたくない。自身の鬱病罹患のた

め、結果を知るのが怖い。自身も家族も検診を定期的に受けているので、遺伝子検査結果を知らなくてもいいと思う。独り身であったり、親類も疎遠なので、特に知りたいと思わない。

図3. 年齢別 生殖細胞系遺伝子変異別頻度

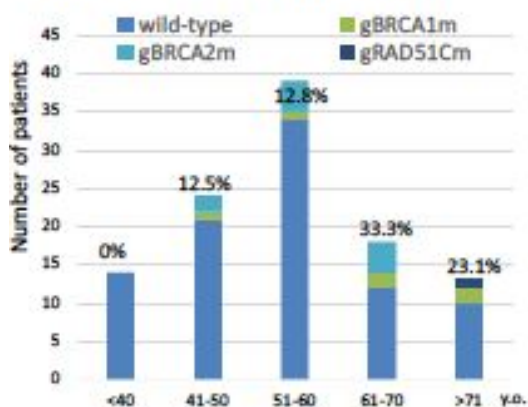


表2: 生殖細胞系遺伝子変異別 HBOCおよびLynch症候群関連腫瘍の既往歴・家族歴頻度 (n=90)

	Total (n=90)	gBRCAm (n=14)	gBRCAw (n=75)	gRAD51m (n=1)
Personal history with cancer	total	17 (18.9%)	4 (28.6%)	13 (17.3%)
	breast cancer	7 (7.8%)	2	5
	endometrial cancer	4 (4.4%)	0	4
	gastric cancer	2 (2.2%)	1	1
	colorectal cancer	2 (2.2%)	1	1
	urinary tract cancer	2 (2.2%)	1	1
	pancreatic cancer	0 (0%)	0	0
	others	2 (2.2%)	1	1
One or more family members with ovarian cancer: First-second degree relatives	2 (2.2%)	1	1	
One or more family members with breast cancer: First-second degree relatives	19 (21.1%)	6 (42.9%)	13 (17.3%)	
One or more family members with gastric cancer: First-second degree relatives	32 (35.5%)	4 (28.6%)	28 (37.3%)	
One or more family members with pancreatic cancer: First-second degree relatives	10 (11.1%)	1 (7.1%)	9 (12.0%)	
One or more family members with HBOC-related cancers: First-second degree relatives	40 (44.4%)	9 (64.2%)	31 (41.3%)	
One or more family members with Lynch syndrome-related cancers: First-second degree relatives	65 (72.2%)	10 (71.4%)	55 (73.3%)	

*HBOC-related cancers included breast, ovarian, pancreatic, and prostate cancers

*Lynch syndrome-related cancers included colorectal, endometrial, gastric, ovarian, pancreatic, ureter, biliary tract, brain, and small intestinal cancers.

表1: 生殖細胞系遺伝子変異別 患者内訳

	Total (n=108)	gBRCAm (n=16)	gBRCAw (n=91)	gRAD51m (n=1)
Age	<40	14	0 (0.0%)	14 (15.4%)
	40-49	24	3 (18.7%)	21 (23.1%)
	50-59	39	5 (31.3%)	34 (37.4%)
	60-69	18	6 (37.5%)	12 (13.2%)
	>70	13	2 (12.5%)	10 (11.0%)
Histology	HGSC	38	10 (62.5%)	27 (30.0%)
	LGSC	4	0 (0.0%)	4 (4.4%)
	Clear/endome.	42	2 (12.5%)	40 (44.0%)
	Mucinous	11	0 (0.0%)	11 (12.1%)
	adeno	4	2 (12.5%)	2 (2.2%)
	Others	9	2 (12.5%)	7 (7.7%)
Stage	I	46	2 (12.5%)	44 (48.3%)
	II	13	0 (0.0%)	13 (14.2%)
	III	46	14 (87.5%)	31 (34.1%)
	IV	3	0 (0.0%)	3 (3.3%)

ほとんどの卵巣癌患者で、プレカウンセリングを通じて、自身の遺伝学的検査に積極的な姿勢を認めた。卵巣癌患者の 15.7%に生殖細胞系遺伝子変異を認めており、今後家系員含めたサーベイランス体制の構築に取り組んでいく予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)
論文投稿準備中

〔学会発表〕(計 3 件)

第 24 回日本家族性腫瘍学会学術集会. (2018 年) 卵巣癌 125 例の遺伝学的検査への意識調査と遺伝子変異頻度. 阿部彰子、井本逸勢、成戸卓也、吉田あつ子、峯田あゆか、岩佐武、加地剛、西村正人、苛原稔

第 70 回日本産科婦人科学会学術講演会. (2018 年) Germline BRCA1/2 mutations in patients with epithelial ovarian cancer. 阿部彰子、井本逸勢、峯田あゆか、西村正人、苛原稔

第 3 回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会. (2017 年) 卵巣癌 105 例の遺伝学的検査への意識調査と遺伝子変異頻度. 阿部彰子、井本逸勢、宮本容子、成戸卓也、西村正人、苛原稔

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阿部 彰子 (ABE, Akiko)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学)助教

研究者番号：30748588

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

井本 逸勢 (IMOTO, Issei)