

令和 2 年 6 月 26 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08942

研究課題名(和文)ゲノム医療実施における遺伝カウンセリングシステムの研究

研究課題名(英文)Research on genetic counseling systems for genomic medicine

研究代表者

堀内 泰江(Horiuchi, Yasue)

公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・主席研究員

研究者番号：00548985

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：次世代シーケンサーなどゲノム解析機器の飛躍的な進歩により臨床現場におけるゲノム医療の実践が現実のものとなっている。この恩恵とともに、ゲノム解析本来の目的とは異なる二次的所見の結果開示という新たな課題が生じている。本研究では、エクソーム解析における日本人がん患者二次的所見の検出率、二次所見開示に関する研究参加者の選択と行動を明らかにした。研究参加者の68.9%は、SFの開示を希望した。1.5%の患者に二次的所見が検出され、そのうち77.8%の患者はSFの開示を選択し、臨床的管理を受け入れた。本研究は日本での大規模なエクソーム解析における系統的な二次的所見開示システム構築の報告である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、治療・予防に役立つ遺伝情報については患者の半数以上が自身・血縁者の健康のために遺伝情報を役立てたいと考えていることが明らかになった。また、ゲノム情報の開示のためには担当医や遺伝外来スタッフだけでなく、院内のすべての医療スタッフが遺伝情報の意味を理解して取扱い、連携して取り組むことが重要であることが再確認された。ゲノム医療が進むためには、今後さらに遺伝教育の充実、人材育成が求められる本邦における今後のゲノム医療の実践で想定されるIF対処する上での重要な知見となる。

研究成果の概要(英文)：High-throughput sequencing has greatly contributed to precision medicine. However, challenges remain in reporting secondary findings (SFs) of germline pathogenic variants and managing the affected patients. The aim of this study was to examine the incidence of SFs in Japanese cancer patients using whole exome sequencing (WES) and to understand patient preferences regarding SF disclosure. WES was conducted for 2480 cancer patients. Genomic data were screened and classified for variants of 59 genes listed by the American College of Medical Genetics and Genomics SF v2.0 and for an additional 13 hereditary cancer-related genes. Majority of the participants (68.9%; 1709/2480) opted for disclosure of their SFs. This was a first attempt at a large-scale systematic exome analysis in Japan; nevertheless, many cancer patients opted for disclosure of SFs and accepted or considered clinical management.

研究分野：遺伝医学、遺伝カウンセリング

キーワード：遺伝カウンセリング ゲノム医療 二次的所見 偶発的所見 全ゲノムシーケンシング エクソーム 精密医療 Precision Medicine

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

## 1. 研究開始当初の背景

次世代シーケンサーなどゲノム解析機器の飛躍的な進歩により全ゲノムを安価に読むことが可能となり、臨床現場におけるゲノム医療の実践が現実のものとなっている。この恩恵とともに、ゲノム解析本来の目的とは異なる偶発的所見/二次的所見（*incidental findings/secondary findings, IF/SF*）の結果開示という新たな課題が生じている。これは、次世代シーケンサーで全ゲノムまたは全エクソン配列を網羅的に読み取り解析を行うことで、患者の临床上想定されていた遺伝子変異以外の他の遺伝子変異による別の疾患発症の可能性、または現在健康な被験者が将来疾患を発症する可能性があることが予期せず明らかになるものである。

2013年には、米国臨床遺伝学会（*American College of Medical Genetics, ACMG*）から、ゲノムシーケンスにおける偶発的所見の取り扱いに関するガイドラインが発表された（*Green, RC. et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. Genet Med 2013;15(7):565-574*）。これは、次世代シーケンサーの臨床応用を想定し、現在の医療で予防治療法が確立された対応可能な疾患、24疾患56遺伝子について開示することを勧めるものである。これらの遺伝子のうち16疾患23遺伝子は常染色体優性遺伝形式をとる家族性腫瘍の原因遺伝子で、その他は主に常染色体優性遺伝形式をとる循環器疾患の原因遺伝子である。どの疾患も事前に知り、定期的なサーベイランスを行うことで突然死の予防やがんの早期発見に有用な疾患・遺伝子である。一方、ゲノムの情報は本人だけでなく兄弟、親子等血縁者で共有するものであるため、本人の疾患関連遺伝子変異の検出は、50%の確率で血縁者も同様に疾患発症リスクを持っている可能性を示すことになる。そのため、本人の遺伝子結果開示前後には慎重な遺伝カウンセリングが必須となる。それと同時に、血縁者への知るメリット、知りたくない権利、双方を尊重した配慮も行うことが必要となる。

日本においては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」において「偶発的所見の開示に関する方針に関する細則」に、「研究責任者は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の過程において当初は想定していなかった提供者及び血縁者の生命に重大な影響を与える偶発的所見（*IFs*）/二次的所見（*SFs*）が発見された場合における遺伝情報の開示に関する方針についても検討を行い、提供者又は代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける際には、その方針を説明し、理解を得るように努めることとする。」という内容が加えられたが、本研究開始当時は本邦におけるガイドライン報告されておらず、日本人における二次的所見検出頻度も明らかになっていなかった。

## 2. 研究の目的

本研究は、静岡県立静岡がんセンターで進められている臨床ゲノム研究から得られたSF所見を患者へどのように返却するか、ゲノム情報の取り扱い、倫理的配慮、病院内外の連携体制等、ゲノム医療を進める上で考慮すべき点に関する問題点を明らかにし、二次的所見開示の遺伝カウンセリングシステム確立を目指す。

## 3. 研究の方法

対象：SCCで手術をうける患者で、臨床研究倫理審査委員会で承認された方法により、本人あるいは代諾者から、研究参加に関する文書での同意が得られ、さらに、マルチオーミ

クス解析が可能な腫瘍組織や血液細胞を提供可能な患者。

静岡県立静岡がんセンター（SCC）プロジェクト HOPE について

SCC では、手術を受けるがん患者で研究参加に同意が得られ検体採取可能であった方を対象として、新しいがん診断・治療技術の開発を目的としたプロジェクト HOPE (High-tech Omics-based Patient Evaluation) というマルチオミクス解析を進めており、研究参加者を対象として行った。

偶発的/二次的所見として生殖細胞系列に変異が認められた場合開示する遺伝子

- ・ 遺伝性腫瘍 37 遺伝子 (21 疾患)
- ・ 遺伝性疾患 (がん以外) 33 遺伝子 (8 疾患)

プロジェクト HOPE に参加者のゲノム解析結果から具体的には以下の項目を解析、検討した。

- ① 臨床ゲノム研究参加者のうち、生殖細胞系列の遺伝子変異情報結果開示希望者の割合。
- ② 生殖細胞系列の遺伝子変異検出の頻度 (IF 頻度)
- ③ ACMG が報告を推奨する遺伝子についての日本人における変異検出率
- ④ 結果返却の際の患者への報告手順
- ⑤ 遺伝カウンセリングを希望する患者家族背景等の特徴
- ⑥ 報告後の遺伝カウンセリングフォローについての最適な進め方

#### 4. 研究成果

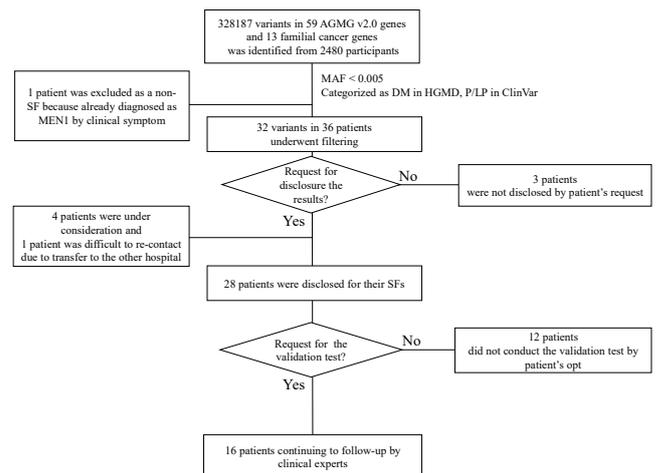
臨床ゲノム研究参加者 2480 名のデータを解析した。

解析対象者のデモグラフィックデータを下記に示す。

**Table 1. Demographics of cancer patients**

Demographics	
Age, years old	
mean ± SD	65.7 ± 12.7
range	11-98
Sex, n	
male : female	1407 : 1073
Cancer type, n (%)	
colorectal cancer	704 (28.4)
lung cancer	475 (19.2)
gastric cancer	300 (12.1)
liver cancer	243 (9.8)
head & neck cancer	190 (7.7)
breast cancer	171 (6.9)
pancreatic cancer	68 (2.7)
others	329 (13.3)

**Figure 1 summary of this study**



参加者の 68.9% (1709/2480) は、SF の開示を希望した。

36 名の患者 (1.5% 36/2480) に二次的所見として病的バリエントが検出された。

病的バリエントが検出された患者のうち 28 名 (77.8%) が遺伝カウンセリングを受けることを希望し、二次的所見の結果を受取り、そのご 18 名は二次的所見に関連する疾患のサー

バイランスを希望した。解析結果のまとめを Figure 1 に示す。

本研究は、日本における大規模な体系的なエクソーム解析における二次的所見の検出から結果返却までの研究報告である。

本研究の成果は、現在原著論文として投稿中である。(Horiuchi and Matsubayashi et al, under review)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kiyozumi Y, Matsubayashi H, Horiuchi Y, Oishi T, Abe M, Ohnami S, Naruoka A, Kusahara M, Yamaguchi K.	4. 巻 23
2. 論文標題 A novel MLH1 intronic variant in a young Japanese patient with Lynch syndrome.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hum Genome Var.	6. 最初と最後の頁 5: 3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-018-0002-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 堀内泰江, 浄住佳美, 楠原正俊	4. 巻 260巻11号
2. 論文標題 静岡がんセンター・プロジェクトHOPEにおける遺伝性腫瘍と二次的所見	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 967-972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kiyozumi Y, Matsubayashi H, Horiuchi Y, Higashigawa S, Oishi T, Abe M, Ohnami S, Urakami K, Nagashima T, Kusahara M, Miyake H, Yamaguchi K.	4. 巻 8(12)
2. 論文標題 Germline mismatch repair gene variants analyzed by universal sequencing in Japanese cancer patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Med .	6. 最初と最後の頁 5534-5543.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.2432	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 浄住 佳美, 堀内 泰江, 松林 宏行, 楠原 正俊	4. 巻 37(6)
2. 論文標題 静岡がんセンタープロジェクトHOPEの経験	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 病理と臨床	6. 最初と最後の頁 535-560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 堀内泰江
2. 発表標題 The report of the 2017 PSGCA meeting and the importance of collaborations of genetic counselors in Asian-Pacific area
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第63回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀内泰江
2. 発表標題 臨床ゲノム研究における二次的所見とその対応.
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀内 泰江, 浄住 佳美, 山川 裕之, 東川 智美, 角 暢浩, 西村 誠一郎, 水口 魔己, 月村 考宏, 兎川 忠靖, 櫻庭 均, 楠原 正俊, 松林 宏行, 山口 建
2. 発表標題 エクソーム解析の二次的所見結果開示が発端者、血縁者のFabry病診断に有効であった1例
3. 学会等名 第43回日本遺伝カウンセリング学会・第26回日本遺伝子診療学会 合同学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京都医学総合研究所 統合失調症プロジェクト 遺伝カウンセリング  
<http://www.igakuken.or.jp/schizo-dep/geneticcounseling/index.html>

## 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	浄住 佳美  (Kiyozumi Yohsimi)  (90794537)	静岡県立静岡がんセンター(研究所)・ゲノム医療推進部・ 認定遺伝カウンセラー    (83802)	