

令和 5 年 4 月 24 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K17854

研究課題名(和文) がんゲノム医療を遺伝医療につなぐ：バリエーション情報活用のためのプラットフォーム構築

研究課題名(英文) Handling of Germline Findings in Clinical Comprehensive Cancer Genomic Profiling

研究代表者

坂井 美佳 (Sakai, Mika)

岡山大学・医学部・客員研究員

研究者番号：50786522

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：がん遺伝子パネル検査で検出された「腫瘍ゲノム情報から生殖細胞系列病的バリエーションが疑われるバリエーション(Presumed Germline Pathogenic Variant: PGPV)」のデータベースを構築した。がん遺伝子パネル検査実施1079例のうちPGPVが検出されたのは約7%であった。一方、PGPV検出例のうち遺伝カウンセリング受診率は半数以下と低かった。その理由として、全身状態不良、結果説明前の死亡、患者自身が遺伝情報を知ることに関心がないことが挙げられた。この結果から、遺伝カウンセリング受診までのアクセスの円滑化や患者への遺伝に関する教育が重要であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん遺伝子パネル検査にはがん関連遺伝子が多く搭載され、がん診療を契機とした遺伝性疾患の診断の機会は今後急増すると考えられる。本研究は、表現型や家族歴から遺伝性腫瘍を絞り込む従来の方法では疑われない患者において「真に遺伝性疾患の診断に結び付いたPGPV」のデータ集積の一助になるとともに、医療者が安全に効率的に腫瘍ゲノム情報から遺伝性疾患を絞り込める環境づくりの手助けとなると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Comprehensive genomic profiling (CGP) potentially detects pathogenic variants associated with hereditary cancer. These presumed germline pathogenic variants (PGPVs) are difficult to determine from tumor-only sequencing assays because their somatic or germline origins remain unclear. Patients found to have PGPVs during CGP require genetic counseling (GC) referrals. We established a database of PGPVs; PGPVs were detected in approximately 7% of the 1079 cases tested by the CGP. On the other hand, less than half of the PGPV-detected cases received GC. The reasons were poor general condition, death before the results were explained, and patients' lack of interest in knowing their own genetic information. These results suggest the importance of facilitating access to GC and educating patients about genetics. CGP contributes to the identification of germline variants in patients without a history of hereditary cancer. However, the proportion of patients who undergo GC should be improved.

研究分野：遺伝性腫瘍

キーワード：がんゲノム医療 がん遺伝子パネル検査 Germline Findings 遺伝性腫瘍 遺伝カウンセリング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

近年実用化されたがんゲノム医療は、患者検体から抽出した DNA をがん遺伝子パネル検査によって解析し、数十～数百の遺伝子のバリエーション情報（塩基置換、挿入/欠失、コピー数異常、再編成の検出、マイクロサテライト不安定性、合計変異出現率の算出など）から、がんの個性を標的とした治療戦略を見出すことを目的とする。がん遺伝子パネル検査では、3～17%の頻度で生殖細胞系列バリエーションが同定される（2017JAMA Mandelker）。

本邦で保険収載されたがん遺伝子パネル検査のうち、腫瘍組織 DNA のみの解析を行う検査は搭載遺伝子数の多さや低い開発コストという利点から広く普及しているが、この検査方法では生殖細胞系列バリエーションは同定されない。しかし、得られたバリエーション情報から「生殖細胞系列病的バリエーションが疑われるバリエーション (Presumed Germline Pathogenic Variant: PGPV)」を見出すことは可能である。がん遺伝子パネル検査にはがん関連遺伝子が多く搭載されているため、PGPV を認めた場合、最も多く疑われるのは遺伝性腫瘍である。遺伝性腫瘍は非遺伝性のがんと比べ、若年発症、多発性、両側性という特徴がある。ただし浸透率は 100%でないものが多く、表現型や家族歴からの診断には限界がある。また、これまで PGPV のデータは集積されていない。

## 2. 研究の目的

- ・本邦のがん遺伝子パネル検査における遺伝性疾患の絞り込みの実態を明らかにする。
- ・「真に遺伝性疾患の診断に結び付いた PGPV」のデータベースを構築する。
- ・がんゲノム医療において遺伝性疾患の絞り込みを効率よく行える検索システムを構築する

## 3. 研究の方法

本研究は岡山大学病院と四国がんセンターの多施設共同研究で、腫瘍組織 DNA のみの解析を行うがん遺伝子パネル検査実施症例を対象とする。本研究では、独自に開発した XML ファイル解析プログラムを用い、XML ファイルから生殖細胞系列開示対象遺伝子のバリエーションのみを抽出する。匿名化されたバリエーションリストと匿名化された臨床情報をクラウドサービスで保管する。本研究では PGPV のデータベースを作成する。

## 4. 研究成果

がん遺伝子パネル検査結果からバリエーション情報を抽出するプログラムを用い、岡山大学病院および四国がんセンターにおける PGPV を収集しデータベース化を行った。2015 年 12 月 1 日から 2021 年 11 月までの期間に、岡山大学病院および四国がんセンターでがん遺伝

子パネル検査を実施した患者はそれぞれ 920 例、159 例（計 1079 例）であった。このうち PGPV が検出されたのはそれぞれ 59 例（6.5%）、16 例（10%）であった。

PGPV 検出例における遺伝カウンセリング実施状況については調査中である。これまで、四国がんセンターでは、PGPV が検出されたのは 16 例（10%）では遺伝カウンセリングの受診率は 7/16（43%）と低く、遺伝性疾患の確定診断のための検査（遺伝学的検査）を受検したのは 7/16（43%）であった。PGPV 検出 16 例のうち遺伝カウンセリングを受診しなかった患者では、その理由として、全身状態不良あるいは結果説明前の死亡、あるいは患者自身が遺伝情報を知ることに関心がないことが挙げられた。この結果から、PGPV が認められた患者の遺伝カウンセリング受診率を改善させるためには、がん遺伝子パネル検査の結果開示から遺伝カウンセリング受診までのアクセスの円滑化や患者への遺伝に関する教育が重要であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Okazawa-Sakai M, Yamamoto Y, Futagawa M, Okamura M, Miyawaki S, Nishina T, Takehara K, Kozuki T, Tomida S, Hyodo I, Ohsumi S, Hirasawa A	4. 巻 76
2. 論文標題 Handling of Germline Findings in Clinical Comprehensive Cancer Genomic Profiling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Med Okayama	6. 最初と最後の頁 673-678
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18926/AMO/64117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 坂井美佳
2. 発表標題 遺伝性腫瘍に対するがん予防と個別化治療戦略
3. 学会等名 第19回日本臨床腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------