

遺伝性腫瘍の浸透率決定因子の同定と発癌予測モデルの開発

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) 教授 平沢 晃

はじめに

がん約1割は生殖細胞系列病的バリエントに起因する遺伝性腫瘍であると考えられている。遺伝性腫瘍原因遺伝子の病的バリエント保持者は発がんの高危険群である一方、適切なサーベイランスやリスク低減手術を行うことで、がん死低減が可能となる。最近はがんゲノム医療やコンパニオン診断によって遺伝性腫瘍家系が同定される機会が増加している。

しかしながらわが国では遺伝性腫瘍に対して十分なマネージメント体制が確立されていない。これはわが国における遺伝性腫瘍のデータに基づいたエビデンスが欠如していることに起因しており、遺伝性腫瘍の診療は「実践されつつあるも検証がされていない」状態が続いている。このような背景のもと、本研究では遺伝性腫瘍の長期前向きコホート研究を構築して、遺伝性腫瘍に関する基盤データを集積することで浸透率決定因子を同定し、発癌予測モデルを開発、最終的にわが国におけるリスク低減手法を確立することを目指す。

結 果

申請者らは遺伝性腫瘍家系を対象にした前向きコホート研究を、多施設共同研究として立ち上げた(中央西日本遺伝性腫瘍コホート研究)。研究参加施設を図1に示す。

図1

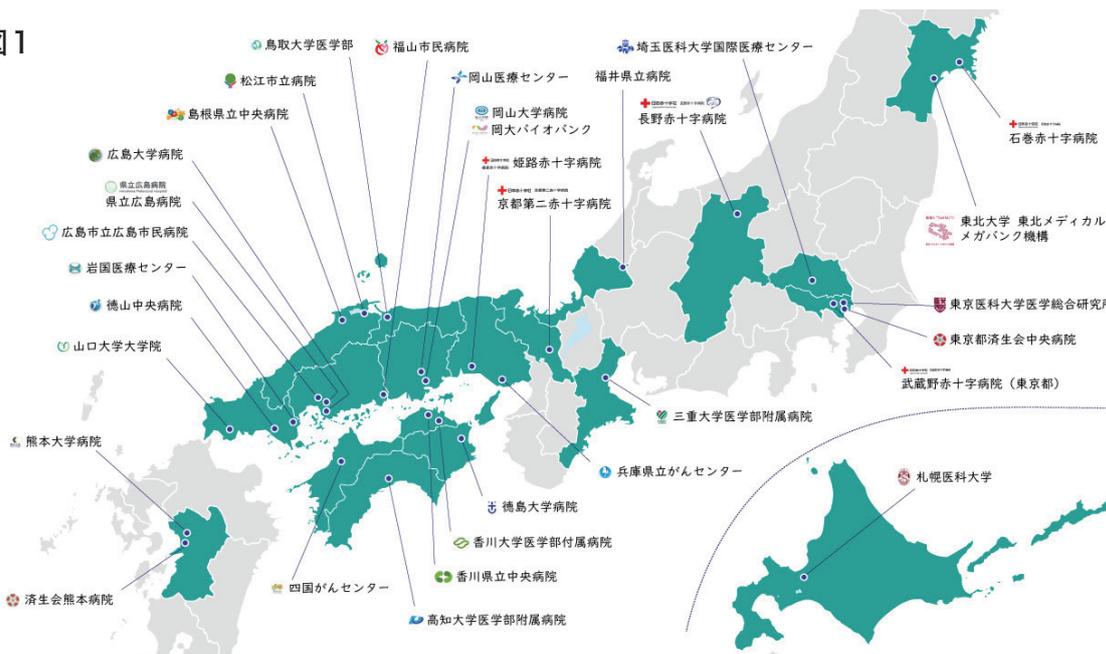


図1 中央西日本遺伝性腫瘍コホート研究参加施設

遺伝性腫瘍の家系を対象に、関連腫瘍発症率、生存率、マネジメントに関する評価、リスク低減手術によるQOL評価、およびゲノム疫学的解析等を行う前向きコホート研究。研究参加者に対しては定期的な追跡調査で病気の有無や血液検査の結果などの臨床情報を確認し、血液や組織をバイオバンクで保管して、将来的な研究・開発に役立てる。2021年10月現在、中国四国地方以外からも賛同をいただき2021年10月現在32施設が参加（倫理委員会申請中も含む）。継続的に参加施設を募集中。

研究協力者に対しては、協力への同意取得時にバイオバンクへの保管と、解析結果を学会や論文での公表、または国内外のデータベースや登録事業に登録する可能性があることなどを説明する。具体的には、研究代表者および研究分担者の所属施設の臨床研究審査専門委員会などの倫理委員会の承認を得た後に、同意説明文書を用いて十分な事前説明を行い自由意思による同意を文書で本人から取得する。臨床情報や遺伝学的検査は、匿名化番号を付与して取り扱う。同コホート研究の登録例を対象に、関連腫瘍発症率、生存率、マネジメントに関する評価、リスク低減手術によるQOL評価、およびゲノム疫学的解析等を行う（図2）。

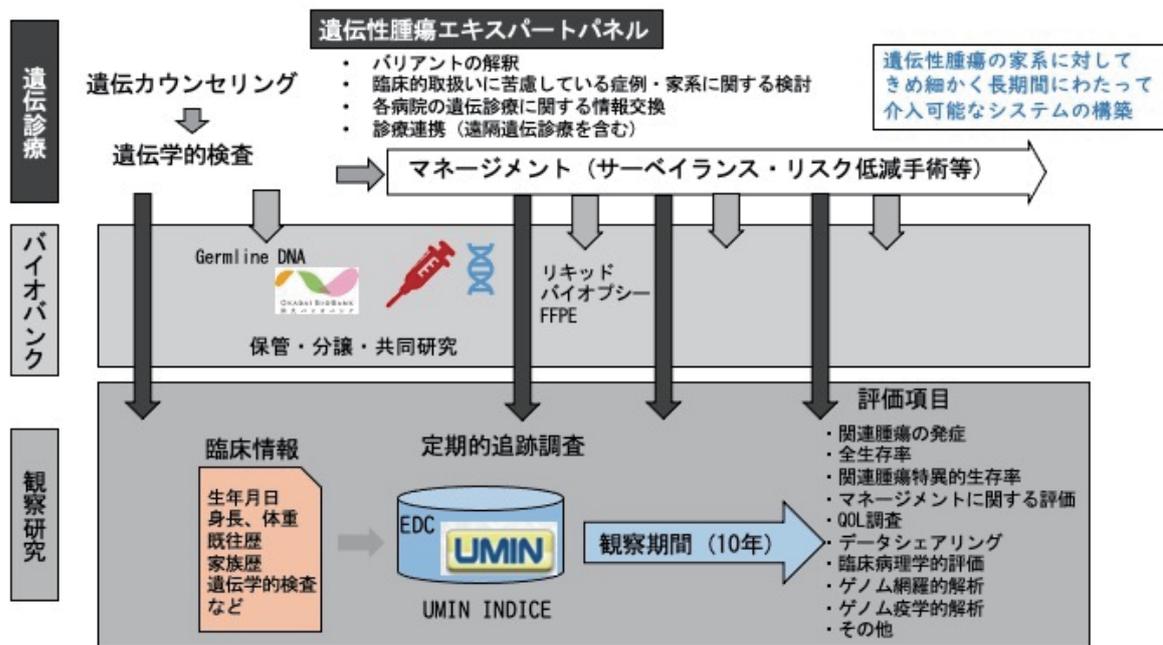


図2 中央西日本遺伝性腫瘍コホート研究の概要

遺伝性腫瘍家系ならびに遺伝性腫瘍症候群のバリエーション保持者を対象にし、関連腫瘍発症率、生存率、マネジメントに関する評価、リスク低減手術によるQOL評価、およびゲノム疫学的解析等を行う。年1回の定期的追跡調査にて臨床情報を確認、登録症例のヒト試料をバイオバンクで保管し、将来的な研究・開発を充実させる基盤も構築、バリエーション情報は国内外のデータシェアリング事業に登録する。本邦の遺伝性腫瘍の基盤データを集積することで実臨床での対応策を明らかにする。

考 察

本臨床研究は長期間の前向きコホート研究であり、最終的に遺伝性腫瘍の病的バリエント保持者に対する下記のデータを集積し、ゲノム情報に応じたがん予防法の構築を目指している。

(1) リスク評価 (Risk assessment)

遺伝性腫瘍関連の遺伝子にはvery rareかつhigh-riskのアレルのみならず、遺伝子パネル検査でhigh-risk alleleが同定されなかった場合でも、commonなlow-riskアレルと環境因子により発がんが惹起されることがある。一方でhigh-risk alleleが保持していても全員ががんにかかるわけではない。本研究では、血縁者試料も含むゲノム解析疫学調査とゲノム疫学的解析を行い、新しい生殖細胞系列の遺伝要因を明らかにするとともに後天的な環境因子が加わることにより、どのようにがん発症に至るかについてゲノム疫学的検討を行う。疫学的質問票により環境因子を取得し、ゲノム解析において同定されたバリエントの座位と環境因子によるがん罹患に対する相乗・相加的効果について、多変量調整Cox比例ハザードモデル等を用いハザード比などの相対危険度を算出する。

なお当初の予定にくわえ、本研究で家族歴作成ツールの構築を行った。

(2) リスク監視 (Risk monitoring)

個人のリスクに応じたサーベイランスを構築することを主目標とする。くわえて高リスクの遺伝子バリエント保持者を対象にリキッドバイオプシーを用いた超早期診断の有効性を検証する。コホート研究参加者を対象に、新たにごがん予防介入研究プロトコルを作成して、定期的に血中循環腫瘍DNA (ctDNA) を同定、がん発症高リスク群に対するリキッドバイオプシーの早期診断法としての意義を前向きに検証する。

(3) リスク低減 (Risk reduction)

病的バリエント保持者に対して適切な先制医療を行う事で、確実にがん死低減効果が得られる。本グループでは遺伝性腫瘍エキスパートパネルを定期的を開催して、①バリエント、とくにVUS (variant of unknown significance : 意義不明なバリエント) の解釈、②臨床的対応苦慮している症例・家系に関する検討、③マネージメントの均てん化、等を目指し、遺伝性腫瘍の家系に対して、きめ細かく長期間にわたって介入可能なシステムを構築し、リスク低減手法の個別化を確立、最終的に我が国のガイドラインのための基盤データ確立に寄与する。

要 約

研究期間の10年間で5,000家系の登録を予定している。登録状況は研究開始から令和3年10月末までの登録数は160症例、124家系に達し、順調である。

表1 遺伝性腫瘍症例の登録状況(令和3年10月末現在)

遺伝子	症例数
<i>BRCA1</i>	53
<i>BRCA2</i>	41
<i>RET</i>	6
<i>VHL</i>	5
<i>MSH2</i>	4
<i>APC</i>	3
<i>MEN1</i>	3
<i>MLH1</i>	3
<i>RAD51D</i>	3
<i>ATM</i>	3
<i>STK11</i>	2
<i>ABRAXAS1</i>	1
<i>BARD1/PMS2</i>	1
<i>BRCA1/2</i>	1
<i>BRCA2/APC/RAD51C</i>	1
<i>FH</i>	1
<i>MRE11A</i>	1
<i>MUTYH/PALB2</i>	1
<i>NBN</i>	1
<i>NF1</i>	1
<i>POLE</i>	1
<i>PTEN</i>	1
<i>RB1</i>	1
<i>SMAD4</i>	1
<i>TP53</i>	1
<i>TSC2/TSC1</i>	1
バリエント同定されず	18
合計	160

(検査結果待ち1)

文 献

1. Abe K, Kitago M, Kitagawa Y, Hirasawa A. Hereditary pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol* 26 (10) :1784-1792. 2021
2. Abe K, Ueki A, Urakawa Y, Kitago M, Yoshihama T, Nanki Y, Kitagawa Y, Aoki D, Kosaki K, Hirasawa A. Familial pancreatic cancer with PALB2 and NBN pathogenic variants: a case report. *Hered Cancer Clin Pract* 19 (1) : 5. 2021
3. Yoshihama T, Hirasawa A, Sugano K, Yoshida T, Ushiyama M, Ueki A, Akahane T, Nanki Y, Sakai K, Makabe T, Yamagami W, Susumu N, Kameyama K, Kosaki K, Aoki D. Germline multigene panel testing revealed a *BRCA2* pathogenic variant in a patient with suspected Lynch syndrome. *Int Can Conf J* 10 : 6-10. 2021
4. Ueki A, Hirasawa A. Molecular Features and Clinical Management of Hereditary Gynecological Cancers. *Int J Mol Sci* 21 (24) :9504. 2020

その他の成果公表

1. 浦川優作、平沢 晃。中国・四国地方を中心とした広域医療圏が協力しての遺伝性がん予防の取り組み「中央西日本遺伝性腫瘍コホート研究」第1回一般社団法人日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構学術総会 2021.5.8-9 (東京.web)
2. 平沢 晃。遺伝性腫瘍コホート研究から展開する広域医療圏のゲノム医療。中央西日本遺伝性腫瘍コホート研究キックオフシンポジウム. 2021.3.25 (岡山.web)