



がんゲノム医療における 遺伝カウンセリング

平田 真[†] 田辺 記子 吉田 輝彦

IRYO Vol. 74 No. 11/12 (503-507) 2020

【キーワード】 がんゲノム医療, 遺伝カウンセリング, 二次的所見, 生殖細胞系列所見

要旨

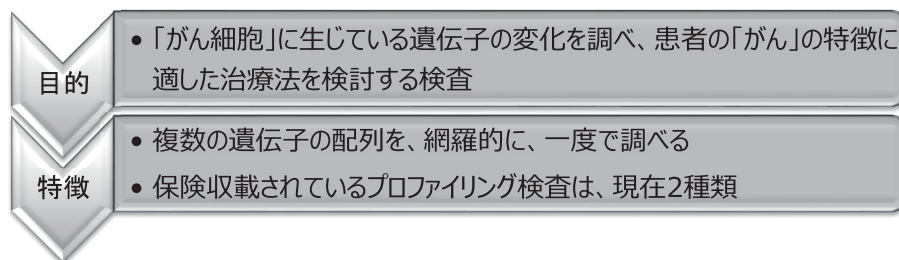
がんゲノムプロファイリング検査は腫瘍組織における特定の遺伝子領域に生じている異常（体細胞遺伝子変異）を網羅的に検出することにより、主に治療標的の同定や予後予測など治療方針の策定を目的として実施される検査である。しかし、がんの発症や進展に関わる多数の遺伝子を同時に解析するため、腫瘍由来の体細胞遺伝子変異のみならず、二次的所見として生殖細胞系列由来の病的バリエーションの存在も明らかとなる、または疑われることがある。がん関連遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエーションは本人のがん発症リスクを知るだけでなく、血縁者への遺伝可能性、がん発症リスク評価につながる重要な情報である。しかし、がんゲノムプロファイリング検査で検出される生殖細胞系列の所見の多くは本来のがん治療という目的とは異なることや時に病歴や家族歴からは想定しえない所見となることから、事前の説明と検出後の説明や対応の進め方が重要であり、主治医と遺伝の専門家との連携が不可欠である。本稿ではそうしたがんゲノムプロファイリング検査で検出される生殖細胞系列の所見への対応の実際や留意点に触れながら、がんゲノム医療における遺伝カウンセリングの現状について紹介する。

はじめに

2015年に当時の米国オバマ大統領が一般教書演説（日本の施政方針演説にあたる）にてPrecision Medicine（（精密医療）：患者個人に合わせた最適な治療方法を分析・選択して、実施すること。遺伝子解析や画像解析などの検査技術の進歩、分子標的薬の開発を背景に可能となった。）への注目度が高まった¹⁾。

この“詳細な情報”の中には、近年目覚ましい進歩を遂げている画像解析情報などのほか、網羅的ゲノム解析による遺伝子情報も含まれており、現在、米国では遺伝子解析技術がさまざまな形で医療の現場に取り入れられ、その情報に基づくゲノム医療が進められている。本邦でも個別化医療・がんゲノム医療に向けた取り組みは以前より進められてきており、次世代シーケンサーを用いた遺伝子関連検査の妥当性、有用性が示された結果、現在ではがんゲノムプロファイリング検査としてOncoGuide™ NCCオンコパネルシステム（以下、NCCオンコパネル）、Foundation One® CDxがんゲノムプロファイル（以下、FoundationOneCDx）の2つの検査が保険収載に至っている。がんゲノムプロファイリング検査は腫瘍組織における特定の遺伝子領域に生じ

国立がん研究センター 中央病院 遺伝子診療部門 †医師
 著者連絡先：平田 真 国立がん研究センター 中央病院 遺伝子診療部門 〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1
 e-mail : mahirata@ncc.go.jp
 (2020年9月1日受付, 2020年11月13日受理)
 Genetic Counselling in Cancer Genomic Medicine
 Makoto Hirata, Noriko Tanabe and Teruhiko Yoshida, Department of Genetic Medicine and Services, National Cancer Center Hospital
 (Received Sep. 1, 2020, Accepted Nov. 13, 2020)
 Key Words : cancer genomic medicine, genetic counselling, secondary findings, germline findings



	OncoGuide™ NCCオンコパネル システム	FoundationOne®CDx がんゲノムプロファイル
遺伝子数	114	324
対象検体	腫瘍組織由来DNA + 末梢血由来DNA	腫瘍組織由来DNA
生殖細胞系列変異	区別する (参考情報)	区別しない
遺伝子多型	除外する	除外できないものがある
コンパニオン診断	なし	対象あり
TMB*の測定	検出する	検出する
MSI**	検出しない	検出する

* Tumor mutation burden, ** Microsatellite instability

図1 保険収載済みがんゲノムプロファイリング検査の特徴

ている異常（体細胞遺伝子変異）を網羅的に検出することにより、主に治療標的の同定、予後予測など治療方針の策定を目的として実施される検査である。しかし、その検査から得られる情報として体細胞遺伝子変異のみならず生殖細胞系列における病的バリエントが明らかとなる、または疑われることがある。本稿ではそうしたがんゲノムプロファイリング検査で検出される生殖細胞系列の所見への対応の実際や留意点を話題の重点を置きながら、がんゲノム医療における遺伝カウンセリングの現状について紹介する。

がんゲノムプロファイリング検査における二次的所見

1 二次的所見の定義

がんゲノムプロファイリング検査は体細胞遺伝子検査の一種であり、がんの診断および治療、予後予測のために、がん細胞の体細胞変異を検出する目的（一次的所見）で実施される。しかし、一方で本検査の対象遺伝子には遺伝性腫瘍関連の遺伝子も含まれていることから、生殖細胞系列の病的バリエントと確定、あるいはそれが疑われる遺伝子変異が見出されることがある。本稿ではこれをがんゲノムプロファイリング検査における二次的所見と定義する²⁾

(germline findingsと呼ばれることもある)。

2 生殖細胞系列評価における2つのがんゲノムプロファイリング検査の違い

二次的所見について考察する上でまず留意すべき点は、保険収載されているNCCオンコパネルとFoundationOneCDxの間で二次的所見の結果の捉え方が異なることである（図1）。これは体細胞遺伝子変異の検出方法の違いに起因する。検査に用いられる検体はFoundationOneCDxでは腫瘍組織由来DNAのみであるが、NCCオンコパネルでは腫瘍組織由来DNAに加えて正常組織（末梢血）由来DNAも用いられる。腫瘍組織由来であれ正常組織由来であれ、シークエンスデータ解析の際にはまず標準配列上にマッピングされ標準配列との比較がなされる（図2）。この中で、腫瘍組織における遺伝子配列と標準配列との差異が体細胞遺伝子変異の候補となるが、実際にはその中に多数の生殖細胞系列バリエント（遺伝子多型）が含まれている。これを除外する方法が2つの検査で異なっている。正常組織も併せて解析をするNCCオンコパネルでは、生殖細胞系列バリエントは正常組織のシークエンス解析結果から除外することができる。また、生殖細胞系列のシークエンス解析で得られたデータを別途解析すれば、生殖細胞系列のバリエントを評価することが可能で



図2 腫瘍組織のみを用いた解析と腫瘍・正常組織を用いた解析の違い (一塩基置換の例)

あり、実際にNCCオンコパネルではその中で遺伝性腫瘍に関連する遺伝子のいくつか(執筆段階では13遺伝子だが今後対象遺伝子は拡大の予定)を対象として、病的な可能性のある生殖細胞系列バリエーションが報告されている。一方で、腫瘍組織のみを用いて解析するFoundationOneCDxでは、バリエーション(遺伝子多型)データベースに基づいて一般集団で高頻度に認めるバリエーションを除外している。このため、データベースにないバリエーションや頻度の低いバリエーションは除外しきれず体細胞遺伝子変異と区別されることがなく報告される。まれなバリエーションの中には遺伝性疾患に繋がるような病的バリエーションも含まれていることがあり、これをいかに抽出し評価するかが二次的所見に対応する上で重要なポイントとなる。生殖細胞系列由来であることを確定するためには正常組織を用いた遺伝学的検査が別途必要で、その遺伝学的検査の多くは保険診療外での対応となることもあり、結果開示時に被験者の混乱や不安を招かないためにも慎重に二次的所見として対応する遺伝子変異を選定しなくてはならない。

二次的所見として対応する遺伝子変異を選定するための指針の一つがAMED ゲノム創薬基盤推進研究事業「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:小杉 眞司氏)」において取りまとめられた「ゲノム医療にお

ける情報伝達プロセスに関する提言」²⁾である。この中で「腫瘍細胞のみを対象としたがん遺伝子パネル検査における二次的所見の生殖細胞系列確認検査運用指針例」も示されており、われわれもエキスパートパネルの段階で、この指針を参照しながら検討対象バリエーションを抽出している。また、われわれは指標として臨床情報も重視しており、運用指針例で示されている基準値を満たしていたとしても本人の病歴や家族歴からは想定される遺伝性疾患の可能性が低いと考えられる場合には、結果開示の対象としないと判断する場合もある。

3 生殖細胞系列バリエーションの評価

生殖細胞系列のバリエーション評価にはACMG/AMP (American College of Medical Genetics and Genomics/Association for Molecular Pathology)の分類法が一般的に用いられている³⁾。この分類では一般集団におけるバリエーションの頻度情報、バリエーションの機能予測、機能解析データ、ClinVarなどのバリエーションデータベースでの評価などさまざまなデータや論文を参照しながら基準を選定し、その基準の強度に基づいてバリエーションを病的(Pathogenic)、おそらく病的(Likely Pathogenic)、意義不明(Uncertain Significance)、おそらく良性(Likely Benign)、良性(Benign)の5つに分類する。

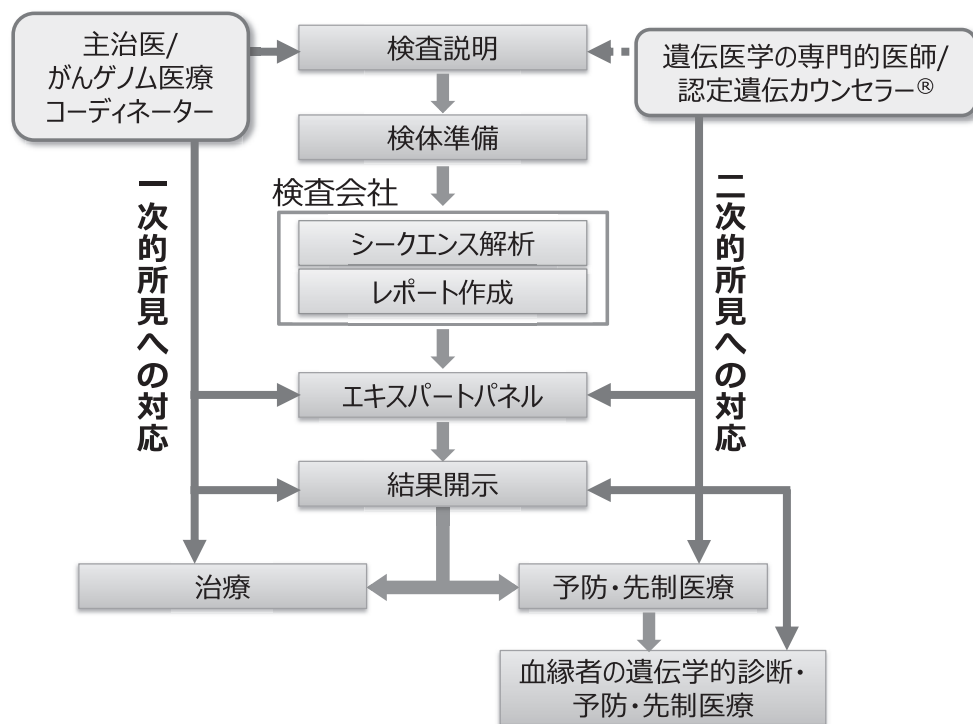


図3 がんゲノムプロファイリング検査に関わる医療従事者の役割

各検査会社でもバリエーションの病的意義は評価され、報告書には病的意義のある遺伝子変異が記載されているが、必ずしもその評価がコンセンサスを得られていないこともあるため、候補となるバリエーションの病的意義については可能な限り再検討することが必要である。

がんゲノムプロファイリング検査における遺伝カウンセリング

1 遺伝カウンセリングとは

遺伝カウンセリングは、疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響および家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセスである⁴⁾。このため、二次的所見に対応する際にも、①本人の病歴や家族歴などの聴取、検出されたバリエーションの情報収集を行って、本人および血縁者のリスクを評価し、②リスク評価に基づいた疾患発症や遺伝可能性、検査、マネージメント、予防法等の情報を提供し、③十分な情報を得た上で患者本人による自律的選択を促すという一連のプロセスを意識しながら遺伝カウンセリングを進める。

2 二次的所見の結果開示における留意点

がんゲノムプロファイリング検査は治療標的因子の同定など治療方針の策定を目的とした検査であり、がん診療に当たる主治医の立場からはこの一次的所見への対応が中心となるが、一方で二次的所見として遺伝性疾患が判明する可能性があり、検査を受けた本人のみならず血縁者への影響を考えたときに遺伝の専門家による対応が求められている(図3)。がん患者やその家族におけるがん遺伝子パネル検査に対する知識・意識について調査した研究では、「遺伝性のがんの遺伝子がみつかる」ことについて、デメリットと感じる人が一定頻度存在することが報告されている⁵⁾。遺伝性腫瘍はアクションナブルであるものが多く、その情報を知ることはメリットであると考えられる場面が多いのは確かであるが、受け取る側によっては別のがん発症リスクを知ること、血縁者(とくに子ども)にも影響が及ぶことなどをストレスと感じる方もいる。実際にはメリットとデメリットの両方を感じる人が多いと思われるが、デメリットを強く意識されることもあることには留意したい。

また、FoundationOneCDxの場合には、生殖細胞系列バリエーションを確定するためには別途遺伝学的検査が必要となるため、1で示したような遺伝カウ

セリングの一連のプロセスに留意しながら、病歴、家族歴を確認して生殖細胞系列バリエーションの可能性を再評価するとともに、関連疾患の発症リスク、血縁者における再発リスク等について情報提供を行い、その検査を実施するか否かを被験者本人に自律的に選択していただくことも重要である。

なお、近年では遺伝性乳がん卵巣がんの患者におけるオラパリブやリンチ症候群の患者におけるペンブロリズマブに代表されるように、遺伝的素因が治療選択に結びつく事例もある。部分切除・全摘などの術式選択や、放射線治療の適応など、本人の治療方針に影響を与える場合もある。二次的所見においても遺伝カウンセリング担当者と、治療を担当する主治医との十分な連携が必要である。

最後に

遺伝性腫瘍は疾患によってはがんの既往も家族歴もないコホートであっても約500名に1名ほどの割合で病的バリエーションが検出されたことを示すデータ⁶⁾もあり、決してまれな疾患ではない。本稿では特集のメインテーマである治療選択を主目的とするいわゆる「がんゲノム医療」における二次的所見(germline findings)として見出される遺伝性腫瘍、あるいはそれを疑う場合の遺伝カウンセリングについて主に述べたが、一方で、病歴・家族歴等からはがんの遺伝性が強く疑われるにもかかわらず、既知の遺伝子領域には病的バリエーションが特定できない症例も多い。がんの発症リスク(浸透率)も、「低リスクの一般(孤発性)のがん」と「高リスクの遺伝性のがん」に明確に二分されるわけではなく、さまざまな中間リスク群が存在する。その中で、とくに遺伝学的診断後のサーベイランスや予防法のエビデンスや対応体制については不十分である部分もまだ多く、いたずらに不安を与えたり、不要な検査を助

長したりしている可能性もあり今後さらにはがんゲノム医療を推進するためには、エビデンスの蓄積や検査体制の整備、診療科横断的で多職種の間を渡る多角的な対応体制の確立など生殖細胞系列側のがんゲノム医療の充実が不可欠である。

著者の利益相反: 本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015 ; **372** : 793-5.
- 2) ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言【改訂第2版】
<https://www.amed.go.jp/content/000056785.pdf>
- 3) Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015 ; **17** : 405-24.
- 4) 日本医学会. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン
<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>
- 5) Nagai A, Ri I, Muto K. Attitudes toward genomic tumor profiling tests in Japan: patients, family members, and the public. *J Hum Genet* 2019 ; **64** : 481-5.
- 6) Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT et al. Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls. *Nat Commun* 2018 ; **9** : 4083.