

厚生労働科学研究費  
がん対策推進総合研究事業（業務項目）研究報告書

- 1-1. 乳がん症例の絶対・累積リスク算出に必要な診療情報の収集とゲノム情報の統合  
1-2. 乳がんに対する絶対・累積リスク評価系の構築

研究分担者 白石航也、河野隆志（国立がん研究センター研究所）、加藤友康、下村昭彦、内藤陽一（国立がん研究センター中央・東病院）、片野田耕太（国立がん研究センターがん対策情報センター）

研究要旨：

本研究に用いる14,239例のターゲットシーケンスデータの統合と乳がん症例7179例で認められた5,312バリエーションに対する病的バリエーションの評価を行った。*BRCA2*遺伝子に病的バリエーションが認められたのが163例、*BRCA1*遺伝子に病的バリエーションが認められたのが92例であった。認められた症例について、第一度近親者で乳がん・卵巣がんを発症した方の発症年齢に関する診療情報の統合を進め、リスクモデリングの構築を検討した。

A. 研究目的

本研究では、全国がん登録で各がん種における年齢層別での発症率などの情報を活用することで、①乳がん、卵巣がん、子宮体がんにおける年齢層別での発症率を算出、②年齢層別での*BRCA*胚細胞系列変異をもつ場合の発症リスクを算出する、③年齢層別のがん罹患率と*BRCA1*や*BRCA2*胚細胞系列変異などを伴う日本人乳がん・卵巣がん・子宮がん患者の累積もしくは絶対リスクを算出する。

B. 研究方法

遺伝性腫瘍に関わる11遺伝子もしくは25遺伝子の全エクソンシーケンスが実施された国立がん研究センターが中心となり収集された乳がん、卵巣がん、子宮体がん症例とバイオバンクジャパンにて収集された卵巣がん、子宮体がん症例14,239例に対して検出されたバリエーションを評価した。初年度は、7179例の乳がん症例において、ToMMoなどの日本人一般集団で1%以上で検出されたバリエーションを除外した5,312バリエーションを検出した。さらにバリエーション情報に基づいて、SnPEffを用いたバリエーションの機能的意義の検討を行い、機能失活型のバリエーション（フレームシフトやストップゲイン、スプライス異常に関わるバリエーション）を抽出した。さらにANNOVARによるClinVarの最新のアノテーション情報を付加し、ACMG基準でPathogenic/likely pathogenic variantsを抽出した。バリエーションの検出についてはサンガーシーケンスをVUSに関してはQiagen社のQCI (Clinical Insight Interpreter)を用いて評価を行う。

(倫理面への配慮)

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従って、試料提供者のプライバシーを保護する。

C. 研究結果

乳がん症例に対して、病的バリエーションの有無を検討した。まずは、SnPEffによる失活型バリエーションの抽出とClinVarに登録されているACMG基準情報の情報から、Pathogenic/likely pathogenic variantsを抽出した。その結果、*BRCA2*遺伝子に病的バリエーションが認められたのが163例、*BRCA1*遺伝子に病的バリエーションが認められたのが92例であった。これにより255例が遺伝性腫瘍と考えられた。これらの症例の内、第一近親者に乳がんもしくは卵巣がんを発症した症例並びに発症年齢をもとにした絶対リスク評価系について検討した。

D. 考察&結論

今回の解析結果は、日本人集団においては過去最大の症例数を用いた検討であり、十分な累積リスク評価が可能な症例を抽出した。また予備的な絶対リスク評価に関するプログラムが動くことを確認し、来年度以降にその評価を報告する予定である。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし