

乳がん・卵巣がん症例の絶対・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
乳がん・卵巣がんに対する絶対・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、内藤陽一（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、卵巣がん症例2,569例で認められた3,319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。乳がん症例では、BRCA2遺伝子に病的バリエーションが認められた163例、BRCA1遺伝子に病的バリエーションが認められた92例であったのに対して、卵巣がん症例では、BRCA1遺伝子に病的バリエーションが104例、BRCA2遺伝子に病的バリエーションが52例であった。ある一定数の病的バリエーションがBRCA1とBRCA2で認められたが、その頻度はがん種によって異なる点や発症年齢分布にも大きく異なることが分かった。

①、② 乳がん・卵巣がん症例の絶対・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・卵巣がんに対する絶対・累積リスク評価系の構築

国立がん研究センター：

研究所：白石航也、河野隆志

病院：加藤友康、内藤陽一

がん対策情報センター：片野田耕太

研究支援センター：口羽文

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

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、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に対するターゲットシーケンスを実施した。これらのゲノムデータを用いて、検出されたバリエーションを評価した。7179例の乳がん症例において、ToMMoなどの日本人一般集団において1%以下で認められた5,312バリエーションを研究対象とした。同様に卵巣がん症例2,569例についても同様に検討を行い、3,319バリエーションを抽出し研究対象とした。この中よりACMG基準に基づき、病的バリエーションを選出した。

（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・卵巣がん症例の絶対・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を行うため、既取得ゲノムデータに対するアノテーション（病的バリエーションの有無）を実施した。具体的には、ClinVarに登録されているACMG基準情報の他に、QCIを用いたアノテーションも利用した。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。卵巣がん症例に着目した場合、BRCA2遺伝子に病的バリエーションが認められたのが57例、BRCA1遺伝子に病的バリエーションが認められたのが104例であった。このことから、一般集団の乳がん、卵巣がん症例には5-10%が遺伝性腫瘍であることが分かった。得られたデータを元に、引き続き、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を進めている。

D. 考察・結論

今回の解析結果から、遺伝性腫瘍が一般乳がん・卵巣がんにおいて5-10%占められており、この結果は今までの疫学研究と大きく異なる結果であった。したがって、日本人における散発的な乳がん・卵巣がん症例からなる集団と考えられ、本研究の解析が実施できることを確認した。来年度は、子宮体がんについて、解析を進めるとともに、複数のコントロール集団と対比した最適リスクモデルの構築を進める予定である。来年度にその成果を報告する予定である。

E. 研究発表（論文・学会発表）

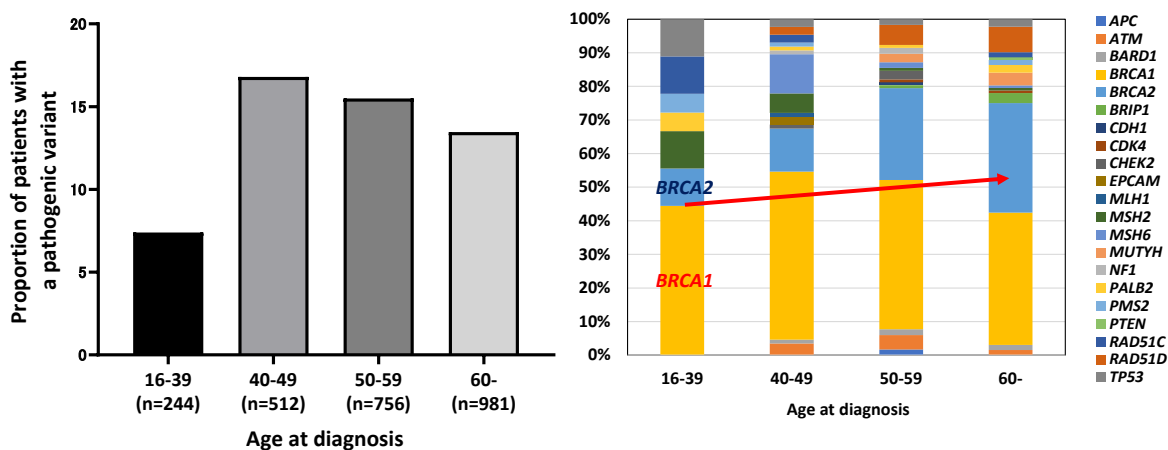
なし

資料1 病的バリエントを伴う乳がん患者数とその頻度

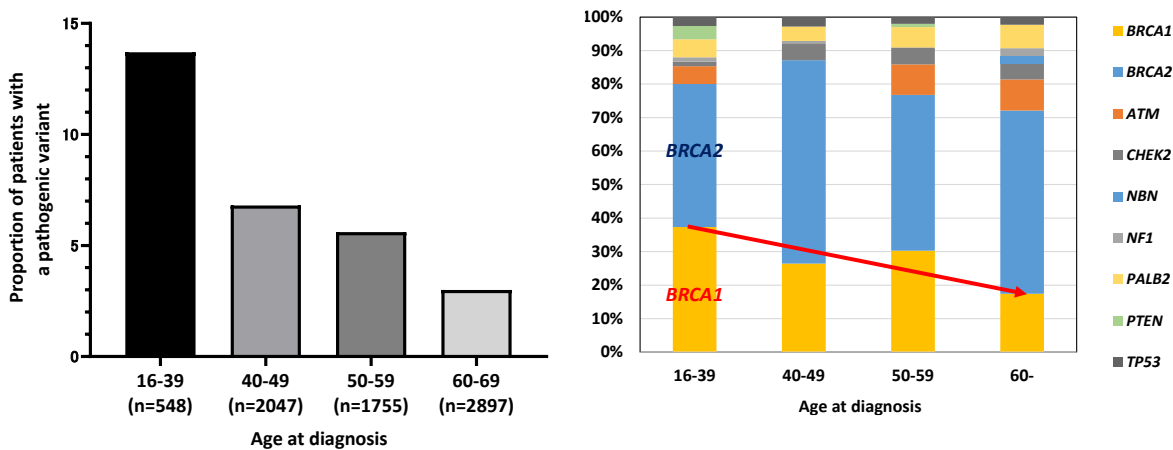
遺伝子	乳がん症例	
	国立がん研究センター (7,278例)	バイオバンクジャパン (7051例)
<i>BRCA2</i>	99 (1.36%)	84 (1.2%)
<i>BRCA1</i>	204 (2.8%)	49 (0.7%)

資料2 卵巣がん・乳がん症例において遺伝性腫瘍に関わる遺伝子の内病的バリエント（疑いを含む）の年齢別の頻度

(1) 卵巣がん症例における病的バリエントの頻度 (N=2,494)



(2) 乳がん症例における病的バリエントの頻度 (N=7,278)



資料 3 乳がん症例に対して、各施設における BRCA1/2 の病的バリエーションの頻度

施設	国立がん研究センター		神奈川県立がんセンター	山梨県立中央病院	福島県立医科大学
	中央病院	東病院			
登録症例数	3130	1629	2140	194	185
BRCA1	53	19	21	0	6
BRCA2	92	44	51	8	9
Total	145	63	72	8	15
(%)	4.6	3.9	3.4	4.1	8.1

資料 4 卵巣がん症例に対して、各施設における BRCA1/2 の病的バリエーションの頻度

施設	国立がん研究センター中央病院	埼玉医科大学	福島県立医科大学	神奈川県立がんセンター	山梨県立中央病院	東京慈恵会医科大学	昭和大学	バイオバンクジャパン
登録症例数	449	415	215	145	131	117	62	960
BRCA1	37	27	11	8	9	10	2	51
BRCA2	15	10	9	2	9	6	2	35
Total	52	37	20	10	18	16	4	86
(%)	11.6	8.9	9.3	6.9	13.7	13.7	6.5	9.0