

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（1年目）

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ズデータの統合と乳がん症例7179例で認められた5,312バリエントに対する病的バリエントの評価を行った。*BRCA2*遺伝子に病的バリエントが認められたのが163例、*BRCA1*遺伝子に病的バリエントが認められたのが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ズ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ントを評価した。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ントを除外した5,312バリエントを検出した。さらにバリエント情報に基づいて、SnEffを用いたバリエントの機能的意義の検討を行い、機能失活型のバリエント（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ント）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。バリエントの検出についてはサンガーシーケンズを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、病的バリエントの有無を検討した。まずは、SnEffによる失活型バリエントの抽出と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ントが認められたのが163例、*BRCA1*遺伝子に病的バリエントが認められたのが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

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（2年目）

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バリエント、卵巣がん症例2,569例で認められた3,319バリエントに対する病的バリエントの評価を行った。乳がん症例では、BRCA2遺伝子に病的バリエントが認められた163例、BRCA1遺伝子に病的バリエントが認められた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ントが104例、BRCA2遺伝子に病的バリエントが52例であった。ある一定数の病的バリエントが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、検出されたバリエントを評価した。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バリエントを研究対象とした。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バリエントを抽出し研究対象とした。この中よりACMG基準に基づき、病的バリエントを選出した。

（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（病的バリエントの有無）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ントが認められたのが163例、BRCA1遺伝子に病的バリエントが認められたのが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ントが認められたのが57例、BRCA1遺伝子に病的バリエントが認められたのが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

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（3年目）

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バリエント、卵巣がん症例2,569例で認められた3,319バリエント、子宮体がん症例2,942例で認められた2,458バリエントに対する病的バリエントの評価を行った。今回特にBRCA1/2に着目した累積リスク評価を行い、欧米人乳がん・卵巣がんの累積リスクと同様な傾向を示した。このことから、欧米人とアジア人での遺伝性腫瘍の発症は程度はあるものの、同様のサーベランスが必要であることが分かった。今後は日本人手段を対象に行われた研究を用いたメタ解析を実施し、詳細な検証を実施する予定である。

①、②、③ 乳がん・卵巣がん・子宮体がん症例の絶対・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、③ 乳がん・卵巣がん・子宮体がんに対する絶対・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

神奈川県立保健福祉大学・ヘルスイノベーション研究科：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、検出されたバリエントを評価した。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バリエントを研究対象とした。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バリエントを抽出し研究対象とした。子宮体がん症例2,942例で認められた2,458バリエントに対する病的バリエントの評価を行った。

この中よりACMG基準に基づき、病的バリエントを選出した。

（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・子宮体がん症例の絶対・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った。

#### 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らない結果であった。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なり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）

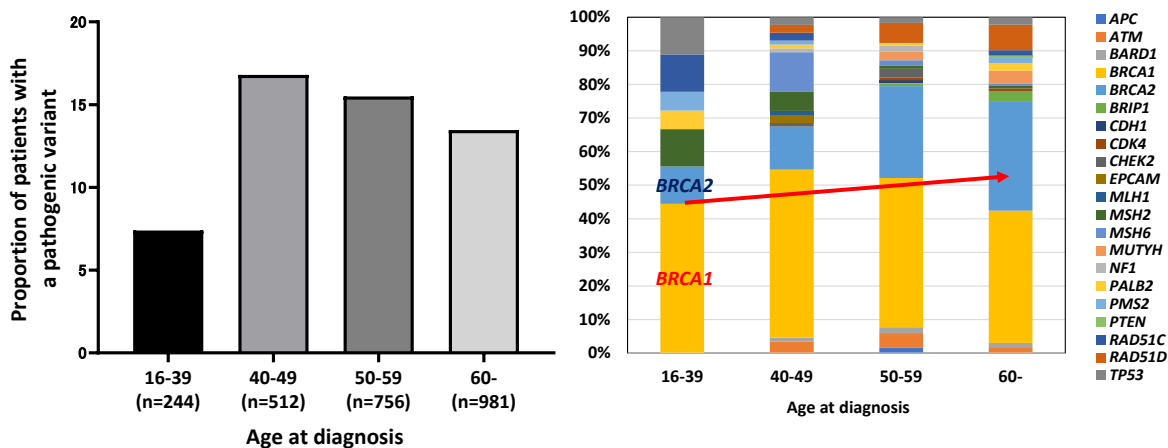
Momozawa et al., JAMA Oncology 2022

## 資料1 病的バリエントを伴う乳がん患者数とその頻度

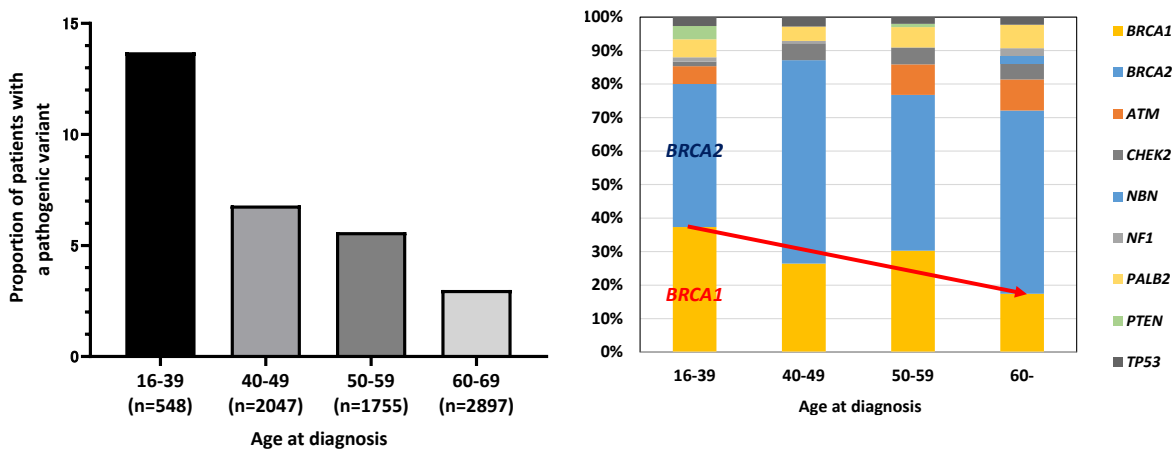
遺伝子	乳がん症例	
	国立がん研究センター (7,278例)	バイオバンクジャパン (7051例)
<i>BRCA2</i>	99 (1.36%)	84 (1.2%)
<i>BRCA1</i>	204 (2.8%)	49 (0.7%)

## 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 の病的バリエントの頻度

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

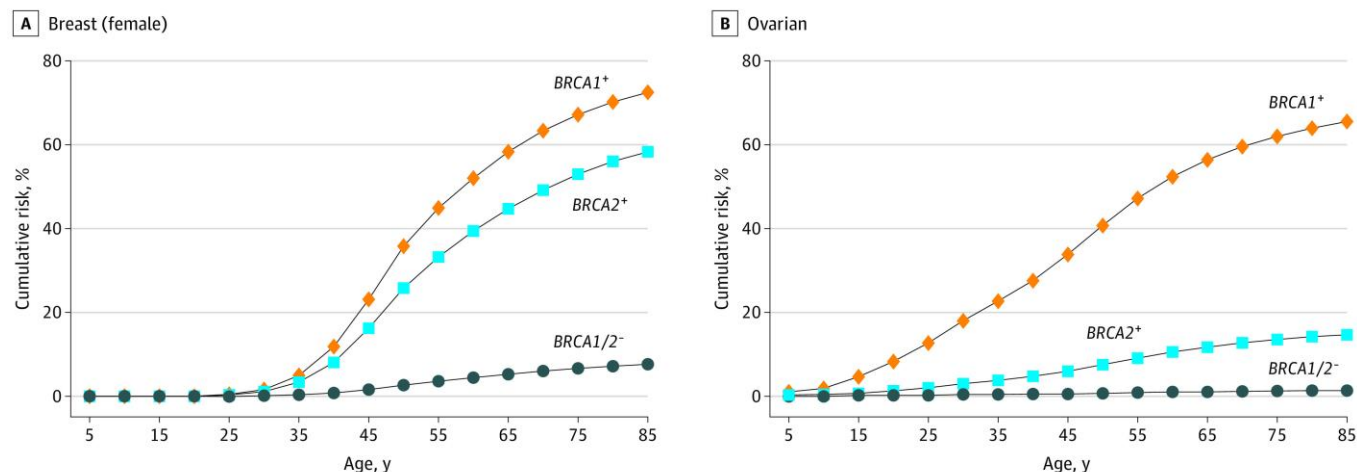
資料 4 卵巣がん症例に対して、各施設における BRCA1/2 の病的バリエントの頻度

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

資料 5 子宮体がん症例に対する各遺伝子に位置するバリエントを統合した遺伝子単位での関連解析の結果

Gene	Nb_variants	Case_carrier(%)	Control_carrier(%)	Pvalue	OR	OR_lower	OR_upper
BRCA2	17	0.591715976	0.169129429	0.003961617	3.513227811	1.397123947	8.165620539
PALB2	8	0.262984878	0.035606195	0.009480659	7.401426607	1.376956993	39.77789424
NF1	2	0.131492439	0	0.014211697	Inf	1.387626607	Inf
BARD1	7	0.262984878	0.044507744	0.015469982	5.920252724	1.173421499	27.53000635
CDH1	1	0.06574622	0	0.119247354	Inf	0.189382795	Inf
MLH1	1	0.06574622	0	0.119247354	Inf	0.189382795	Inf
BRIP1	6	0.197238659	0.097917038	0.228556728	2.016245349	0.360774503	7.6439251
HOXB13	2	0.06574622	0.026704647	0.398288709	2.462637833	0.046884934	30.68131909
MSH6	4	0.06574622	0.026704647	0.398288709	2.462637833	0.046884934	30.68131909
CHEK2	10	0.197238659	0.106818586	0.410897335	1.848020178	0.334296714	6.8591387
EPCAM	5	0.06574622	0.035606195	0.470063697	1.846907174	0.037480864	18.67927659
BRCA1	5	0.06574622	0.044507744	0.533281981	1.477440541	0.031218088	13.21628802

資料 6 乳がん・卵巣がんの累積リスク



資料 7 14 がん種における BRCA1/2 に認められる病的バリエントの頻度

