

厚生労働科学研究費  
がん対策推進総合研究事業（総括）研究報告書

全国がん登録情報で得られる乳がん・卵巣がん・子宮体がんの発症率と胚細胞系列変異との統合解析による累積リスク評価系の構築（1年目）

研究代表者 白石航也 | 国立がん研究センター

研究要旨：

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。

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

国立がん研究センター研究所：白石航也、河野隆志

国立がん研究センター中央・東病院：加藤友康、下村昭彦、内藤陽一

国立がん研究センターがん対策情報センター：片野田耕太

② 乳がんに対する絶対・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

国立がん研究センター中央病院

加藤友康、下村昭彦、内藤陽一

国立がん研究センターがん対策情報センター：片野田耕太

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シーケンシングを実施した。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する。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%以下で認められた5,312バリエーションを研究対象とした。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。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を進めている。

D. 考察・結論

日本人乳がん症例で報告されているBRCA1/2遺伝子の病的バリエーションは、約4%と報告されており（Momozawa et al., Nat Commun. 2018）、本研究でも同程度の結果であった。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、卵巣がんと子宮体がんについて、同時並行で解析を進める予定である。また解析に必要な診療情報も収集するとともに、最適なリスクモデルの構築を検討している。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

厚生労働科学研究費  
がん対策推進総合研究事業（総括）研究報告書

全国がん登録情報で得られる乳がん・卵巣がん・子宮体がんの発症率と胚細胞系列変異との統合解析による累積リスク評価系の構築（2年目）

研究代表者 白石航也 | 国立がん研究センター

研究要旨：

本研究では、全国がん登録で得られる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。これらの解析を通して、日本人におけるBRCA1/2に対する発症リスクを明らかにする。

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

中央・東病院：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シングを実施した。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。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

厚生労働科学研究費  
がん対策推進総合研究事業（総括）研究報告書

全国がん登録情報で得られる乳がん・卵巣がん・子宮体がんの発症率と胚細胞系列変異との統合解析による累積リスク評価系の構築（3年目）

研究代表者 白石航也 | 国立がん研究センター

研究要旨：

本研究では、全国がん登録で得られる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。これらの解析を通して、日本人におけるBRCA1/2に対する発症リスクを明らかにする。

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

中央・東病院：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シングを実施した。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、ACMG基準に基づき、病的バリエーションを選出した。255例が遺伝性腫瘍由来乳がん症例において、104例が遺伝性腫瘍由来卵巣がん症例であった。子宮体がんはBRCA2において0.6%において、認められたが、統計学的な有意な差は認められなかった。

（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昨年度に引き続いて行った。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。診療情報の取得状況など様々なよう要因が重なり、上記の症例の内、バイオバンクジャパンの症例を用いて、累積リスクを算出し、乳がん・卵巣がん・子宮体がんの作成を行い、統計学的に有意な差が認められた乳がん・卵巣がんの評価を行った。

D. 考察・結論

今回の累積リスクの評価系については、バイオバンクジャパンの症例を用いて検討を行い、欧米人で報告されている傾向と同様の結果となった。今後は現在までに報告されている症例を含めて、メタ解析を実施し、より精度の高い累積リスクを算出する予定である。子宮体がんについては、複数のコントロール集団と対比した解析を実施したものの、統計学的な有意な差に至らなかったため、累積リスク評価ができなかったが、BRCA1/2ではなく、リンチ症候群に着目した解析を実施する予定である。

E. 研究発表（論文・学会発表）

Momozawa et al., JAMA Oncology 2022