

論文要旨

遺伝性腫瘍症候群における遺伝学的検査の曖昧な結果に関する心理社会的および情報・遺伝医学的研究

甲畑（照井） 宏子

遺伝性疾患において、遺伝学的検査を受ける大きな心理的要因の一つは「将来の不確かさからの解放」である。遺伝性腫瘍症候群の遺伝学的検査において病的変異が検出された場合、適切な治療の選択肢が提示されるだけでなく、疾患に応じた定期的な検診によるがんの早期発見や予防的な医療処置が可能となる。このことから、遺伝性腫瘍症候群の遺伝学的検査は発症後の診断目的に加え、発症前においても意義の大きい検査と言われている。

遺伝学的検査により、確実性の高いリスク情報が得られる一方で、疾患への影響が分からない遺伝学的変化が検出される場合（variants of uncertain significance, 以下 VUS）や、疾患に関連する濃厚な家族歴を有するにも関わらず変異が検出されない場合（uninformative negative, 以下 UN）は、検査の結果に曖昧さが残る。遺伝学的検査の結果の開示において、曖昧な結果は情報提供が難しく、VUS においてはその解釈に苦慮する点も大きな課題である。そこで本研究では、遺伝性腫瘍症候群において以下の三つを目的として調査・研究を行うこととした：1) 曖昧な結果がクライアントに与える心理社会的影響に関する文献調査を行い、曖昧な結果の開示に関連した適切な遺伝カウンセリングの在り方を検討する。2) 結果の解釈が難しい VUS について、予測精度の高い *in silico* ツールを開発する。3) 遺伝子解析により検出されたミスセンスバリエーションに対して *in silico* ツールを適用した包括的な解釈を行う。

第一の目的を遂行するにあたり、VUS と UN は遺伝学的変化の検出・非検出という違いから、異なる影響をもたらすと推測した。そこで VUS と UN を区別し、それらがクライアントに与える影響を文献調査した。文献検索により 26 報の論文が抽出され、すべてが遺伝性乳がん・卵巣がんを対象としていた。これまでの研究から、VUS は、病的変異陽性、UN、確定的陰性と比較して最も誤って解釈されやすい傾向が示された。また、VUS は結果そのものからその後の心理状態や健康行動を予測することはできず、VUS から生じたクライアント個々のリスク認知が予測の手掛かりとなることがわかった。そのため、VUS の結果の開示における遺伝カウンセリングにおいて、リスク認知を理解するためのコモンセンスモデルを適用することが有用であると考えられた。また、UN の結果は、安心感の高まりやリスク認知の低下をもたらすが、乳がん検診に対する意欲は維持されており、適切な情報提供による正しい理解が「誤った再保証」(false reassurance) を防止できると推測した。曖昧な結果についての予期的なガイダンスと、結果開示時の簡潔な情報提供はクライアントの混乱を防止し、正確な理解を促すのに効果的であることも示唆された。これらの知見に基づき、遺伝カウンセリングにおける適切なリスク・コミュニケーションの方法を提示した。

上記文献調査から、クライアントの適切な健康行動を促すためには遺伝カウンセリングにおいて個別

的かつ具体的な情報提供が重要と考えられた。コード領域に位置するミスセンスバリエントは、VUSの中でも解釈が難しいため検査結果開示の際に問題となりやすく、ミスセンスバリエントのより正確な解釈は、個別的かつ具体的な情報提供に不可欠である。全大腸がんの1~5%を占める頻度の高い遺伝性腫瘍症候群であるLynch症候群は、医療的介入の効果が期待されるため予防医学の観点で効果が高い疾患と考えられる。Lynch症候群はMLH1, MSH2, MSH6, PMS2などのDNAミスマッチ修復遺伝子の異常に起因し、MSH6はその中でもミスセンス変異の割合が最も高い原因遺伝子である。そこで、確度の高い情報提供を目指し、MSH6ミスセンスバリエントがタンパク質に与える影響を予測する*in silico*ツールを開発することとした。ツール開発におけるパラメータのトレーニングと精度評価に用いるバリエントセットを構築するため、各種データベースよりMSH6ミスセンスバリエントとそれらに付随する分子生物学的データおよび臨床データを収集した。MAPPプログラムをMSH6タンパク質に対して最適化させた後、SIFTおよびPolyPhen-2、さらにタンパク質の立体構造から得られたアミノ酸残基の溶媒接触度と置換前後のアミノ酸残基の体積変化の二つの情報をロジスティック回帰モデルにより統合することでツールを構築した。新たに開発したツールCoDP (Combination of Different Properties) (<http://cib.cf.ocha.ac.jp/CoDP/>)は、以下に示す通り、どの既存ツールよりも高い予測精度を有していた：陽性的中率93.3% (14/15)、陰性的中率94.7% (18/19)、特異度94.7% (18/19)、感度93.3% (14/15)、予測精度94.1% (32/34)。

MSH6変異はLynch症候群の原因の約20%を占め、MSH6変異保持者の表現型には地理的差異があることが報告されている。しかし、日本人におけるミスマッチ修復遺伝子の病的変異に起因したLynch症候群の疾患像については、これまで調査がほとんど行われていない。そこで、本研究では日本におけるMSH6変異に起因したLynch症候群の疾患像に関する調査を行った。埼玉県立がんセンターにおいて、1,720症例の大腸がん患者について腫瘍組織のマイクロサテライト不安定性(MSI)を検査し、高レベルでMSIが観察された患者についてLynch症候群の主な原因遺伝子であるMLH1, MSH2, MSH6の変異解析を行った。検出された病的変異およびミスセンスバリエントに対して、網羅的な分子生物学的・臨床的解析(MSI, 免疫化学染色, MLH1プロモータ領域のメチル化解析, BRAF変異解析, 家族歴, 発端者の腫瘍特性)を行った。ミスセンスバリエントは、*in silico*ツールによる予測結果を含めて解釈を試みた。遺伝子解析の結果、9つの新規病的変異および8つのミスセンスバリエントを同定した。日本人のMSH6変異保持者における子宮内膜がんの平均発症年齢(49.2歳)は欧米人(56.5歳)よりも早期である傾向、また、大腸左側に腫瘍を形成しやすい傾向がみとめられた。*in silico*ツールを用いた包括的な解釈の結果、8つのミスセンスバリエントのうち2つが病的な遺伝学的変化である可能性が示唆された。MSH6変異保持者における日本人の特徴と包括的なミスセンスバリエントの解釈は、望ましい検診プログラムを提示するために重要な情報になるであろう。

本研究により、遺伝性腫瘍領域の遺伝学的検査に関連した適切な遺伝カウンセリングの在り方、および確度の高いミスセンスバリエントの解釈について一連の方法を提示することができた。