

論文要旨

がんゲノム医療における遺伝カウンセリングの役割

—臨床ゲノム研究で検出された遺伝性腫瘍症候群、特に Lynch 症候群への対応経験から—

浄住 佳美

ゲノム解析技術の飛躍的な進歩により、患者のゲノム情報を臨床応用につなげるクリニカルシーケンス実用化の動きが急速に広がっている。中でもがんの分野は、ゲノム情報の医療への応用が最も進められている領域であり、2019年6月には、がんゲノム医療に用いる2種類のがん遺伝子パネル検査が保険収載された。がん遺伝子パネル検査を含む、がんの網羅的遺伝子解析は、最適な治療薬の選択や治療方針の決定だけでなく、創薬、バイオマーカーの開発などの産業利用も期待される。一方、考慮すべき問題点もある。網羅的遺伝子解析では、一度に膨大な遺伝情報を得ることができるため、本来目的とする所見以外に、生殖細胞系列に疾患発症に関わる二次的所見（secondary findings : SF）が検出される可能性がある。また、単一遺伝子検査では解析される機会の少なかった浸透率の低い遺伝子なども解析対象に含まれ、臨床的意義不明なバリエーション（variant of unknown significance : VUS）や、過去にデータベース登録のないバリエーションの検出が増えることが予想される。そこで、本学位論文では、静岡県立静岡がんセンターで行われた、がんゲノム医療の先行研究「プロジェクト HOPE」で得られた、がんゲノム医療における生殖細胞系列遺伝子の VUS や新規バリエーション、SF の実際の頻度とそれらへの対応についての検討を通して、遺伝カウンセリングの役割について考察した。

第1部第1章では、プロジェクト HOPE における生殖細胞系列全エクソン解析で、Lynch 症候群 (LS) の原因遺伝子であるミスマッチ修復 (mismatch repair : MMR) 遺伝子 (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*) にバリエーションが検出された症例を対象に、その検出頻度やバリエーションの病原性評価について検討した。1,058 人の固形がん患者を対象とした解析により、*MMR* 遺伝子の病的バリエーションを 3 個（全体の約 0.3%、大腸がん症例の約 0.6%）認めた。この頻度は、海外および国内の先行研究と同程度の結果であった。3 個の病的バリエーションのうち 2 個は、過去にデータベース登録のないバリエーションであった。また、1,058 人中 68 人 (6.4%) に 24 種類の *MMR* 遺伝子 VUS が検出され、16 種類のバリエーションの ClinVar データベースでの病原性評価が、2015 年から 2018 年の間に変更された。また、ClinVar データベースを使用した病原性評価は、マイクロサテライト不安定性 (microsatellite Instability : MSI) 検査および *MMR* タンパク質の免疫染色 (*MMR* protein immunohistochemistry : *MMR* IHC) 結果と一致し、MSI 検査と *MMR* IHC は、*MMR* 遺伝子の VUS バリエーションの病原性評価に役立つと考えられた。第1部第2章では、実際に第1章で検出された新規 *MLH1* 遺伝子バリエーションについて、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応解析を用いた病原性解析を行った。その結果、病的バリエーションの可能性が高いと判断し、患者への遺伝カウンセリングの実施と LS サーベイランスを開始するとともにデータベース登録を行った。遺伝カウンセリングにおける適切な情報提供のため、遺伝子バリエーションデータの登録や共有を積極的に行い、

日本人バリエーションデータベースの構築に寄与することも、認定遺伝カウンセラー®が担うことができる役割の一つであると考えられた。

第2部では、網羅的遺伝子解析のもう一つの問題点であるSFの対応について検討するため、プロジェクトHOPEで検出されたSFの結果開示を全国に先駆けて実施し、その開示手順や院内体制、適切な遺伝カウンセリングシステムの構築を試みた。1058人の生殖細胞系列全エクソン解析を終えた時点で、SFを17人(全体の1.6%) [遺伝性腫瘍:11人(全体の1.0%)、がん以外の遺伝性疾患:6人(全体の0.6%)]に認めた。SFが検出された症例の47%(8/17人)が、関連する疾患の既往歴や家族歴がない症例であった。SFの開示を受けた患者は、おおむね前向きに自身の遺伝情報と向き合い、血縁者との情報共有の意思を示した。プロジェクトHOPEにおけるSF対応の経験から、SFの対応には、①患者や家族をよく知る担当医による開示のタイミングの見極め、②複数回の慎重な意思確認、③開示対象としている遺伝性疾患に対する遺伝カウンセリングと診療体制、または、紹介体制が整っていること、④多職種による患者・家族の長期支援体制、⑤相談窓口の明示、が必要であることが明らかになった。

現在の保険診療下でのがんゲノム医療の対象者は標準治療が終了した患者であり、身体的、精神的余裕がない状況であるため、SFの情報がよりネガティブに受け取られやすい可能性が考えられる。担当医と密に連携し、患者の意思を尊重しながら、遺伝カウンセリングでSFの有用性を繰り返し丁寧に説明し、患者や血縁者が前向きに受け止めることができるよう、心理的な支援を行うことが求められる。VUSについても、将来、評価が変わる可能性について遺伝カウンセリングで説明し、本人だけでなく血縁者の連絡先も確認するなど情報の伝達が途絶えることのないよう、また、関係する医療者間で適切に情報を共有できるような体制も求められる。

生殖細胞系列遺伝情報は、その特性から慎重な取り扱いが求められているが、特にがんの分野では、患者の治療や血縁者のがんの早期発見と予防につながる有用な情報でもある。がんゲノム医療の遺伝カウンセリングにおいては、体細胞系列も生殖細胞系列の遺伝情報も、まとめて患者の情報として捉え、多職種で協議しながら、患者や血縁者の治療や予防を総合的に考える必要がある。