

婦人科腫瘍 遺伝カウンセリング マニュアル

付録：遺伝カウンセリング資料

Genetic Counseling for Gynecologic Cancer:
A Practice Manual

改訂2版

【編集】

関沢明彦

昭和大学医学部産婦人科学講座 教授

佐村 修

東京慈恵会医科大学産婦人科学講座 教授

平沢 晃

岡山大学学術研究院医歯薬学域臨床遺伝子医療学分野 教授

四元淳子

お茶の水女子大学大学院遺伝カウンセリングコース 非常勤講師 /

埼玉医科大学ゲノム診療科 非常勤講師

中外医学社

A 染色体と遺伝子について・遺伝の基本

Point

- ✓ ヒトゲノムは約 30 億塩基対の DNA から構成されており、約 20,000 種類の遺伝子が存在する。
- ✓ 遺伝性疾患はメンデル遺伝病と非メンデル遺伝病に分類される。
- ✓ 遺伝性疾患における遺伝形式の推定には、家系図の作成が有用である。

はじめに

ヒトの体は約 37 兆個の細胞からなり、細胞内の核やミトコンドリアには DNA (deoxyribonucleic acid: デオキシリボ核酸) が存在している。DNA は、A (アデニン)・T (チミン)・C (シトシン)・G (グアニン) という 4 種の塩基が結合してできており、ヒトでは A と T, C と G の組み合わせで対になって結合し二重らせん構造を形成している。ヒトには約 30 億の塩基対が存在し、この塩基配列が遺伝子を構成していることから、DNA は遺伝情報のもととされる。DNA の配列情報は RNA (ribonucleic acid: リボ核酸) に転写されることで利用可能になり、さらにスプライシングなどの修飾を受けて mRNA (メッセンジャー RNA) となる。RNA は DNA と似ているが、構成する塩基のうち、T が U (ウラシル) になるという特徴がある。mRNA 上の 3 つの塩基 (トリプレット) の組み合わせをコドン (遺伝暗号) と呼び、1 組のトリプレットから 1 つのアミノ酸が指定される。トリプレットの組み合わせは 64 通りあり、全部で 20 種類のアミノ酸になる (図 1)。このアミノ酸が結合し、最終的にタンパク質が合成される。多くの遺伝子が 1 つ以上の異なる産物を作り出すことが可能で、約 20,000 種類のヒト遺伝子から数十万種類のタンパク質が作られる。特定のタンパク質を生成する過程である「遺伝子発現」の流れ (DNA→mRNA→タンパク質) はセントラルドグマ (中心教義) と呼ばれる。

細胞の核 DNA とミトコンドリア DNA を合わせたものが遺伝情報の最小単位「ゲノム」である。そのほとんどは核 DNA が占める。DNA のうち遺伝子は約 25% 存在し、タンパク質の設計図にあたる領域 (エクソン) と、タンパク質の合成を管理・制御する領域 (イントロン) で構成されており、スプライシングによってイントロンは削除される。全ゲノムの中でタンパク質をコードしている領域は 2% 以下であり、それ以外はタンパク質をコードしない領域と

なっている。

また、細胞核内の DNA はタンパク質の 1 つであるヒストン八量体に巻きつき、それが数珠状に連なった状態で、通常は核全体に広がっている。細胞分裂時はそれが凝縮して「染色体」となり、顕微鏡で観察可能な状態になる。ヒトの染色体は 23 対 46 本存在し、対のうち的一方は父由来、他方は母由来の染色体である。1~22 番の染色体を常染色体、X と Y を性染色体と呼ぶ。染色体を G 分染法にて染色すると、濃淡で染め分けられて縞模様のパターンを示すが、これは DNA 配列の特徴を反映しており、縞模様の白い部分に遺伝子が多く含まれている。それぞれの領域には決まった順番で住所のように番号も振られている。

バリエーションの種類

ヒトが持つ塩基配列において、同じ配列を持つ者はいない (一卵性双生児を除く)。国際的に決められているヒトの標準塩基配列と比較して差がある部分は「バリエーション」と呼ばれる。これまで、一般頻度が 1% 以上の変化を多型、1% 未満の変化を変異と呼んでいたが、現在は集団や人種、個人間でもゲノム多様性があることが指摘され、バリエーションと総称するようになった。バリエーションの種類として、タンパク質のコード領域内で 1 塩基が別の塩基に置換し、産生されるアミノ酸が変わることを「ミスセンス」、塩基の置換により終止コドンができることを「ナンセンス」、塩基の欠失や挿入が起こることでトリプレットの読み枠がずれることを「フレームシフト」と呼ぶ (図 2)。

また、常染色体は父由来と母由来の染色体が対になっているが、同じアレル (対立遺伝子) が同じ順番で決められた場所に存在していることから、相同染色体と呼ばれ、基本的に個体差はない。相同染色体内においてある特定の遺伝子が存在する部位を「座位 (遺伝子座)」という。1 つの座位に存在する 2 つのアレルの組み合わせを「遺伝型」、片

		2列目									
		U		C		A		G			
1列目	U	UUU	F Phe (フェニルアラニン)	UCU	S Ser (セリン)	UAU	Y Tyr (チロシン)	UGU	C Cys (システイン)	U	
		UUC		UCC			UAC		UGC		C
		UUA	L Leu (ロイシン)	UCA		P Pro (プロリン)	UAG	Stop	UGA	Stop	A
		UUG		UCG			UAG		UGG		W Trp (トリプトファン)
	C	CUU	L Leu (ロイシン)	CCU	P Pro (プロリン)	CAU	H His (ヒスチジン)	CGU	R Arg (アルギニン)	U	
		CUC		CCC		CAC		CGC		C	
		CUA		CCA		CAA	Q Gln (グルタミン)	CGA		A	
		CUG		CCG		CAG		CGG		G	
	A	AUU	I Ile (イソロイシン)	AUC	T Thr (スレオニン)	AAU	N Asn (アスパラギン)	AGU	S Ser (セリン)	U	
		AUC		ACC		AAC		AGC	C		
		AUA		ACA		AAA	K Lys (リジン)	AGA	R Arg (アルギニン)	A	
		AUG		Start M Met (メチオニン)		ACG		AAG		AGG	G
G	GUU	V Val (バリン)	GCU	A Ala (アラニン)	GAU	D Asp (アスパラギン酸)	GGU	G Gly (グリシン)	U		
	GUC		GCC		GAC		GGC		C		
	GUA		GCA		GAA	E Glu (グルタミン酸)	GGA		A		
	GUG		GCG		GAG		GGG		G		

図1 コドン表

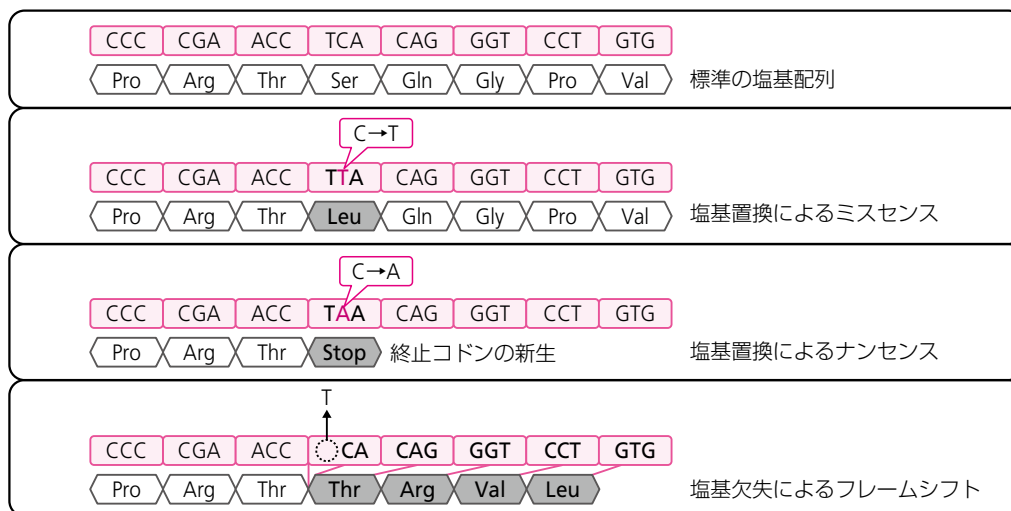


図2 バリエントの種類

方の相同染色体上に並ぶアレルの組み合わせを「ハプロタイプ」と呼ぶ (図 3A)。

遺伝型については図のようにアルファベットで示すことが多く、アレルを A と a とすると、AA もしくは aa を「ホモ接合」、Aa を「ヘテロ接合」、同じ座位に異なる病的バリエントが存在するものを「複合 (コンパウンド) ヘテロ接合」、男性のように 1 本しかない X 染色体に病的バリエントが存在する場合は「ヘミ接合」と呼ぶ (図 3B)。

遺伝性疾患の種類

遺伝性疾患は、メンデル遺伝病である単一遺伝子疾患と、非メンデル遺伝病である染色体異常症、微細欠失・重複症候群、多因子遺伝病、ゲノム刷り込み (インプリンティング) 関連疾患、ミトコンドリア遺伝病に分類される。それぞれの特徴について、以下に述べていく。

ポリジェニックリスクスコア

はじめに

次世代シーケンサーを代表としたゲノム配列解読技術や遺伝統計手法の発展によって、ヒトゲノム研究は加速度的に発展してきた。一定以上の罹患率を有する「ありふれた疾患（common disease）」においては、ゲノムワイド関連解析（genome wide association study: GWAS）によって疾患感受性に関わる一塩基多型（single nucleotide polymorphism: SNP）が多数同定されるようになった。近年では、ポストゲノム研究として、個人のゲノム情報を活用した個別化医療への関心が高まっている。ここでは、ゲノム情報に基づいて疾患の発症リスクを予測するポリジェニックリスクスコア（polygenic risk score: PRS）について紹介する。

ポリジェニックリスクスコアとは

GWASによって検出されるSNPは、個々の効果量（疾患に対する影響の大きさ）が小さく、単独のSNPから疾患発症を予測することは困難である。そこで、ゲノム全体に存在する無数のSNPが相加的に疾患発症リスクを高めるとする仮説「polygenic model」に基づき、各SNP効果量と個人のSNP保持数を掛け合わせた総和によって計算されるリスクスコア（polygenic risk score: PRS）が提唱された¹⁾。

ベースデータとなるGWAS結果を用いてPRS計算モデルが構築され、対象集団の個々のジェノタイプデータからPRSを計算する。その結果を用いて、集団の層別化解析やリスク予測の解析を行う（図1）。PRSの予測性能は、GWAS結果のサンプルサイズや人種背景、PRS解析ソフトウェアなどに影響される。GWAS結果のサンプルサイズが大規模になるにつれて、予測性能が向上することが報告されている。2018年に発表された20万人規模の心血管障害GWAS結果に基づいた研究では、PRSの上位0.5%に属する集団は、約5倍の心血管障害リスクを有することが報告され、大規模ゲノム解析に基づくPRSの有用性が示された²⁾。また、PRS解析ソフトウェアの開発が進み、遺伝的背景の異なる複数の人種のGWAS結果に基づいてPRS計算モデルを構築することが可能となり、従来の単一の人種のGWAS結果に基づくモデルと比較して、予測性能が向上することが報告されている³⁾。

これまで循環器疾患、糖尿病、悪性腫瘍をはじめ、さまざまな疾患を対象に、PRSの有用性が検証されてき

た。疾患発症には遺伝的背景以外に生活習慣などの環境因子も関わるため、個々人の疾患発症を正確に予測することは難しいが、PRSに基づいて集団をリスク別に層別化することは可能である。高いリスクを有する集団に早めに介入を行うことで、予防医療への貢献が期待される。また、PRSは疾患の発症予測以外にも、薬剤応答の予測などさまざまな医療現場への応用が期待されている⁴⁾。

婦人科疾患における ポリジェニックリスクスコア

本邦では2018年に、BRCA1/BRCA2の遺伝子検査がコンパニオン診断として保険収載され、2020年に若年の乳がん発症者などに検査対象が拡大された。BRCA1/BRCA2遺伝子の病的変異は、遺伝性乳がん卵巣がん症候群を含む乳がん・卵巣がん発症のリスク因子と知られている一方で、病的バリエーション保持者は乳がん・卵巣がん症例の一部にすぎない^{5,6)}。そこで、これら疾患全体の発症リスクを予測する試みとして、PRSの有用性が検証されてきた。2019年にMavaddatらが報告した乳がんに関する論文では、313個のSNPで構築されたPRS計算モデルが良好な予測性能を示した（ROC曲線下面積、AUC 0.630）⁷⁾。この報告は欧米人集団を対象とした研究であったが、近年では、欧米以外の乳がん患者における検証が進められている⁸⁾。2022年にYangらは、12万人のアジア人のGWAS結果に基づいたPRS計算モデルを構築し、111個のSNPで構築されたモデルがアジア女性において良好な予測性能（AUC 0.639）を示すことを報告した⁹⁾。さらに、BMIや初経年齢、初産年齢などの非遺伝的要素をPRSに組み込むことによって、予測精度の向上を認めた。また、非ムチン性上皮性卵巣がんでは、約6.3万人（対照群4万人を含む）のジェノタイプデータからモデルを構築し、PRSの上位5%に属する集団が約2倍の卵巣がん発症リスクを有することが報告された¹⁰⁾。

臨床応用に向けた課題

PRSは個別化医療の試みとして期待される一方で、臨床応用に向けたいくつかの課題が指摘されている。例えば、さまざまなPRS解析ソフトウェアが開発されているが、どの計算手法が最適であるか結論は得られていない。また、異なる人種間では、連鎖不平衡の偏りやアレル頻度が異なるため、PRS予測モデルの互換性が低いこ

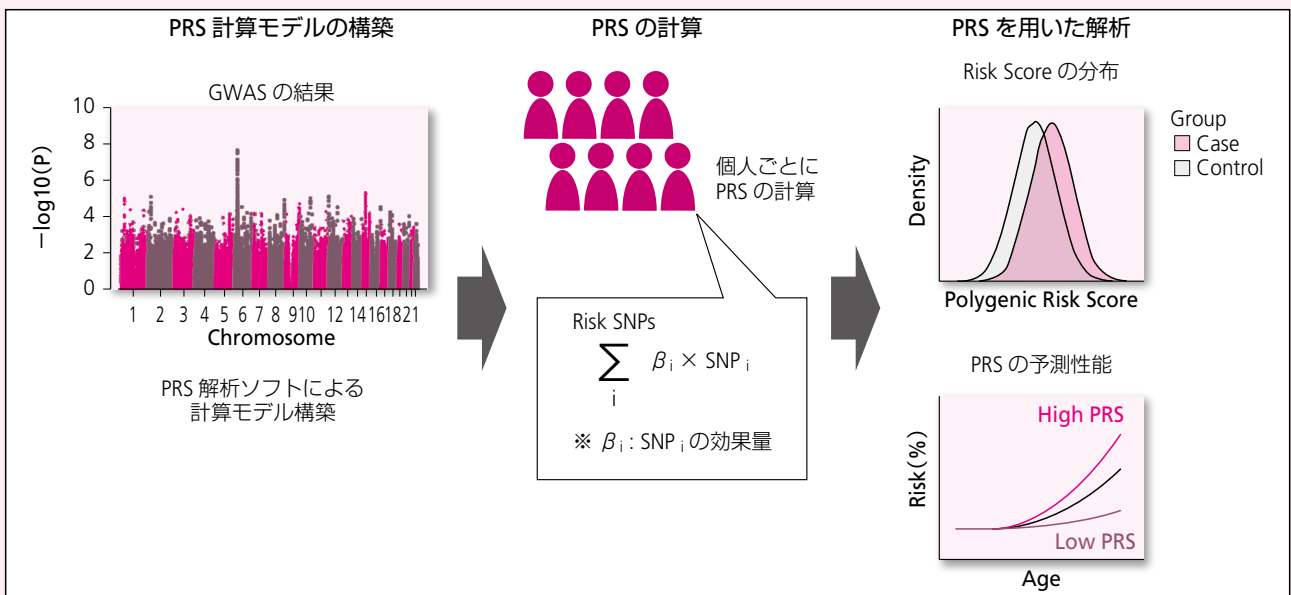


図1 PRSの解析の流れ

とが知られている。日本国内においても地域別に遺伝的な特徴が微細に異なり、PRS推定のバイアスとなり得ることが指摘されている¹¹⁾。

まとめ

婦人科領域における個別化医療の先駆的な試みとして、*BRCA1/BRCA2*の希少な病的バリエーションを対象とした遺伝カウンセリングが行われてきた。一方で、PRSは、ゲノム全体の無数のSNPを対象としたアプローチで、幅広い疾患を対象としてリスクを予測する試みである。克服すべき課題は存在するが、PRSを用いた個別化医療の実現は、医療現場に大きなインパクトを与える可能性を秘めている。

文献

- 1) Chatterjee N, Shi J, Garcia-Closas M. Developing and evaluating polygenic risk prediction models for stratified disease prevention. *Nat Rev Genet.* 2016; 17: 392–406.
- 2) Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet.* 2018; 50: 1219–24.
- 3) Ruan Y, Lin YF, Feng YA, et al. Improving polygenic prediction in ancestrally diverse populations. *Nat Genet.* 2022; 54: 573–80.
- 4) Zhai S, Zhang H, Mehrotra DV, et al. Pharmacogenomics polygenic risk score for drug response prediction using PRS-PGx methods. *Nat Commun.* 2022; 13: 5278.
- 5) Armstrong N, Ryder S, Forbes C, et al. A systematic review of the international prevalence of *BRCA* mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol.* 2019; 11: 543–61.
- 6) Morgan RD, Burghele GJ, Flaum N, et al. Prevalence of germline pathogenic *BRCA1/2* variants in sequential epithelial ovarian cancer cases. *J Med Genet.* 2019; 56: 301–7.
- 7) Mavaddat N, Ficoirella L, Carver T, et al. Incorporating alternative polygenic risk scores into the BOADICEA breast cancer risk prediction model. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2023; 32: 422–7.
- 8) Liu C, Zeinomar N, Chung WK, et al. Generalizability of polygenic risk scores for breast cancer among women with European, African, and Latinx ancestry. *JAMA Netw Open.* 2021; 4: e2119084.
- 9) Yang Y, Tao R, Shu X, et al. Incorporating polygenic risk scores and nongenetic risk factors for breast cancer risk prediction among Asian women. *JAMA Netw Open.* 2022; 5: e2149030.
- 10) Dareng EO, Tyrer JP, Barnes DR, et al. Polygenic risk modeling for prediction of epithelial ovarian cancer risk. *Eur J Hum Genet.* 2022; 30: 349–62.
- 11) Sakaue S, Hirata J, Kanai M, et al. Dimensionality reduction reveals fine-scale structure in the Japanese population with consequences for polygenic risk prediction. *Nat Commun.* 2020; 11: 1569.

〈後藤健介，岡田随象〉

遺伝性乳がん卵巣がん症候群

A 遺伝性卵巣がんの臨床的・病理学的特徴

Point

- ✓ 卵巣がんでは 15%以上に生まれつきの遺伝性素因が認められ、積極的な遺伝学的検査の考慮が必要である。
- ✓ 遺伝性卵巣がんは原因遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエーションが原因となり、ほとんどが顕性遺伝形式を示す。
- ✓ 遺伝性卵巣がんとして *BRCA1/2* 遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエーションを原因とする遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (HBOC) が最も多く、ミスマッチ修復遺伝子を原因とする Lynch 症候群の頻度も高い。HBOC から発生する卵巣がんは高異型度漿液性がんが多く、粘液性がんをほとんど認めない特徴がある。
- ✓ HBOC から発生する卵巣がんはプラチナ製剤や PARP 阻害薬に高い感受性を示すことが多い。
- ✓ 進行卵巣がんに対する PARP 阻害薬のコンパニオン診断により、HBOC と診断される症例が増えている。*BRCA1* のキャリア女性は一般の女性より若年で卵巣がんを発症するが、*BRCA2* は若年発症というわけではない。
- ✓ *BRCA1/2* 未発症キャリアに対しては、その時点での年齢と挙児希望や、遺伝子による卵巣がん発症リスクの違いなどを考慮した個別のカウンセリングが必要になる。

はじめに

卵巣がんの生涯罹患率は 1.6% (2019 年, 国立がん研究センター「がん統計」) であり、乳がんの 11.2%と比較して約 1/7 であるものの、初期症状に乏しくⅢ・Ⅳ期の進行症例が 40%以上を占めることもあり予後不良である。その治療成績を向上させるべくゲノム診断に基づいた個別化医療が導入され、日々治療法が進歩してきている。そのゲノム医療の端緒となったのが、生まれながらに *BRCA1/2* 遺伝子に生殖細胞系列病的バリエーションを持つ遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (hereditary breast and ovarian cancer: HBOC) の卵巣がん患者である。HBOC 患者に高い感受性を示す PARP 阻害薬の登場により、*BRCA* 遺伝学的検査がコンパニオン診断として認められ、臨床の現場で HBOC と診断される新規患者が急増している。*BRCA1/2* 遺伝子のキャリアでは、女性の乳がんおよび卵巣がん以外にも男性乳がん、前立腺がん、膵がんの発症リスクが上昇する。本項では HBOC を中心にその臨床像について概説する。

遺伝様式

全卵巣がんのうち生まれつきの遺伝性素因により発症している患者が 15%以上いることがわかっており (表 1)、さらに遺伝性卵巣がんの 65~85%は *BRCA1/2* 遺伝子に生殖細胞系列の病的バリエーションを持つ HBOC である。*BRCA1/2* 遺伝子はがん抑制遺伝子であり、その生殖細胞

系列病的バリエーションは顕性遺伝形式で子孫に受け継がれる。つまり、病的バリエーションは母親または父親から子どもの男女に関係なく 50%の確率で遺伝する。しかし、*BRCA1/2* 遺伝子の病的バリエーションを親から引き継いだ方 (*gBRCA1/2m*) でも、必ず卵巣がんを発症するわけではなく、「卵巣がんになりやすいリスクを受け継いでいる」という理解が必要である。

発症リスクと発症年齢

日本人一般女性の生涯発症リスクは卵巣がんが 1.6%、乳がんが 11.2%である (2019 年のデータ) が、欧米のデータによると *gBRCA1m* 女性の発症リスクは卵巣がん 44%、乳がんが約 70%と報告されている¹⁾。一方で、*gBRCA2m* 女性では、乳がんリスクは *BRCA1* と同等 (約 70%) であるものの、卵巣がんでは 20%程度である。さらに、前立腺がん膵がんのリスクが高くなることもわかっているが、最近の本邦における解析にて胃がん、食道がん、胆道がんのリスクが上昇する可能性も示唆されている²⁾。

卵巣がんの発症年齢に関しては、日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構 (JOHBOC) のデータベースを用いた解析にて、*BRCA1/2* 陰性者の 53.8 歳と比べて *gBRCA1m* では 51.3 歳と有意に若く、*gBRCA2m* では 58.3 歳と有意に高いことが示されている³⁾。卵巣がんと診断される年齢のピークは *gBRCA1m* で 40 歳代後半、*gBRCA2m* で 50 歳代後半だった (図 1)。また、*gBRCA2m* では 40 歳未満の卵

表2 卵巣がん組織型別の生殖細胞系列 *BRCA* 病的バリエント保持率

組織型	症例数	<i>BRCA1/2</i> n (%)	<i>BRCA1</i> n (%)	<i>BRCA2</i> n (%)
高異型度漿液性	274	78 (28.5%)	53 (19.3%)	25 (9.1%)
低異型度漿液性	5	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)
粘液性	19	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
類内膜	120	8 (6.7%)	7 (5.8%)	1 (0.8%)
明細胞	187	4 (2.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
漿液粘液性	4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
その他	25	2 (8.0%)	0 (0.0%)	2 (8.0%)

その検査の意義や限界について十分な説明を行い、その結果として HBOC が疑われる場合には臨床遺伝専門医や遺伝カウンセラーによる詳細なカウンセリングが必要である。腫瘍組織で確認された *BRCA* 遺伝子病的バリエントのうち、約 8 割の患者に生殖細胞系列病的バリエントが検出されることから⁷⁾、本人と血縁者の利益を損なわないよう、血液を用いた *BRCA* 遺伝学的検査 (BRCAAnalysis 診断システム) の考慮が必要である。

家族歴と既往歴

HBOC を見逃さないためには遺伝学的評価基準に基づいたリスク評価が必要であり、特に発症年齢と家族歴、既往歴には注意を要する。乳がん、卵巣がん、前立腺がん、膵がんの既往歴と家族歴は重要なリスク因子である。乳がん、卵巣がん、前立腺がんの患者で、*BRCA* 遺伝子に病的バリエントが検出される頻度は、乳がんでは 5% 程度^{8,9)}、卵巣がんでは 15% 程度、前立腺がんでは 5% 程度^{9,10)} と報告されている。健常者で検出される頻度は、欧米では 400~500 人に 1 人とされている¹¹⁾。

家族歴に関しては、HBOC 卵巣がん患者で家族歴を認めない頻度が、27~44% と意外と高率であることも欧米で報告されている¹²⁻¹⁴⁾。これらのデータは、家族歴に関係なく卵巣がん全例に *BRCA* 遺伝子検査を推奨する妥当性を示しており、NCCN (National Comprehensive Cancer Network) や SGO (Society of Gynecologic Oncology) のガイドラインは、家族歴に関係なくすべての卵巣がん患者に対して *BRCA* 遺伝子検査を考慮すべきと提唱している^{15,16)}。一方で、家族歴の有無や粘液性の除外を考慮した推奨を提唱しているガイドラインもある¹⁷⁾。

HBOC 卵巣がんの治療

卵巣がん治療における基本方針は、最大限の腫瘍減量手

術と薬物療法を組み合わせた集学的治療であるが、HBOC 卵巣がんはプラチナ製剤に高い感受性を示す症例が多いことを忘れてはならない。さらに近年、PARP 阻害薬にも高い感受性を示すことがわかり、各臨床試験により初発・再発いずれの場面においても予後の向上が証明されてきている。

婦人科がん治療の現場では、HBOC を端緒としてゲノム医療が急速に普及し、コンパニオン診断としての *BRCA* 遺伝学的検査も急増している。卵巣がん治療の一環として HBOC 家系が同定される場面が想定されることから、日常臨床の現場でも遺伝学的な最新知識を身につけておく必要がある [リスク低減卵管卵巣摘出術 (RRSO) の詳細については他項参照]。

BRCA 以外の原因遺伝子

BRCA1/2 以外にも、卵巣がん発症リスクを上昇させる遺伝子異常が存在することが知られており、その代表例は Lynch 症候群である。Lynch 症候群はミスマッチ修復遺伝子 (*MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*) の生殖細胞系列の病的バリエントが原因の顕性遺伝性疾患で、遺伝性卵巣がんの 2~5% 程度とされている。Lynch 症候群では大腸がん・子宮内膜がんを中心に、多彩な悪性腫瘍の発症リスクが上昇するが、ミスマッチ修復異常により多数の遺伝子変化が蓄積するため、免疫チェックポイント阻害薬の感受性が高い。

他にも遺伝性卵巣がんの原因遺伝子として *TP53*, *PTEN*, *BARD1*, *CHEK2*, *RAD51*, *PALB2*, *BRIP1* などが報告されており、*BARD1*, *CHEK2*, *RAD51*, *PALB2*, *BRIP1* などは、*BRCA1/2* と同様に相同組み換え修復に関与する。*BRCA1/2* が卵巣がんの高度易罹患性遺伝子であるのに比べ、これらの遺伝子群は中等度易罹患性遺伝子群に属する。がん遺伝子パネル検査でも多くの患者で検出されているが、現状ではリスク低減手術やサーベイランスが確

立していない遺伝子が多く、カウンセリングの現場で大きな課題になっている。

Case 60歳，1産。既往歴は特になし，家族歴は姉・実母に乳がんあり。卵巣がんⅢB期（高異型度漿液性がん）に対して，初回手術後に化学療法を行っている。進行卵巣がんに対するPARP阻害薬使用のコンパニオン診断として，HRD検査（myChoice診断システム）を行ったところ，腫瘍組織でのHRD陽性かつBRCA1病的バリエーション陽性であった。腫瘍組織でBRCA1病的バリエーション陽性であった場合には，約8割の患者で生殖細胞系列の病的バリエーションが陽性になること，姉・実母に乳がんの家族歴があることから，リスク低減手術やサーベイランスを含めた詳細な遺伝カウンセリングを実施したところ，双方ともBRCA遺伝学的検査（BRAC-Analysis診断システム）を希望され，ともに生殖細胞系列のBRCA1病的バリエーションが検出された。患者は今後，卵巣がんに対する術後化学療法後にPARP阻害薬による維持療法を予定しているが，患者本人の乳がんサーベイランスも開始する方針となった。また，血縁者への遺伝カウンセリングについて患者に提示し，27歳の娘へのカウンセリングを希望され，BRCA遺伝学的検査を積極的に検討したいとのことであった。

遺伝カウンセリングで伝えること

- 卵巣がんの大部分は散発性だが，15%以上の症例で生まれつきの遺伝性素因が関与している。
- 卵巣がんを発症する遺伝性腫瘍の原因遺伝子は複数あるが，最も多いものはBRCA1/2遺伝子が原因であり，遺伝性乳がん卵巣がん症候群（HBOC）と呼ばれる。
- BRCA1/2遺伝子の病的バリエーションは常染色体顕性遺伝形式で遺伝するので，50%の確率で子孫に遺伝する。
- BRCA遺伝学的検査（BRACAnalysis診断システム）の方法は血液検査であり，乳がんあるいは卵巣がん発症者の場合は保険適用になる場合がある。
- HBOC卵巣がんの特徴として，乳がん・卵巣がん・前立腺がん・膵がんの家族歴と既往歴，若年発症，卵巣がんの組織型で高異型度漿液性がんが8割を占めることが挙げられる。
- BRCA1/2の病的バリエーション保持者では，乳がん，卵巣がんに加えて，前立腺がん，膵がんのリスクが上昇するため，リスク低減手術やサーベイランスを考慮することで，発端者だけでなく血縁者に対する健康管理のメリットがある。
- HBOC乳がんあるいは卵巣がん発症者に対しては，リスク低減手術とサーベイランスが保険適用になっている。
- HBOC患者は，プラチナ系抗がん剤やPARP阻害薬に高い感受性を示すことがわかっている。
- 腫瘍組織で確認されたBRCA遺伝子病的バリエーションのうち，約8割の患者で生殖細胞系列の病的バリエーションが検出される。

文献

- 1) Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. JAMA. 2017; 317: 2402–16.
- 2) Momozawa Y, Sasai R, Usui Y, et al. Expansion of cancer risk profile for BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. JAMA Oncol. 2022; 8: 871–8.
- 3) Sekine M, Enomoto T, Arai M, et al. Differences in age at diagnosis of ovarian cancer for each BRCA mutation type in Japan: optimal timing to carry out risk-reducing salpingo-oophorectomy. J Gynecol Oncol. 2022; 33: e46.
- 4) Okano M, Nomizu T, Tachibana K, et al. The relationship between BRCA-associated breast cancer and age factors: an analysis of the Japanese HBOC consortium database. J Human Genet. 2021; 66: 307–14.
- 5) Sekine M, Nagata H, Tsuji S, et al. Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 and clinicopathologic analysis of ovarian cancer in 82 ovarian cancer families: two common founder mutations of BRCA1 in Japanese population. Clin Cancer Res. 2001; 7: 3144–50.
- 6) Enomoto T, Aoki D, Hattori K, et al. The first Japanese nationwide multicenter study of BRCA mutation testing in ovarian cancer: CHARACTERIZING the cross-sectional approach to Ovarian cancer geneTic TESTING of BRCA (CHARLOTTE). Int J Gynecol Cancer. 2019; 29: 1043–9.
- 7) Mandelker D, Donoghue M, Talukdar S, et al. Germline-focussed analysis of tumour-only sequencing: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol. 2019; 30: 1221–31.
- 8) Malone KE, Daling JR, Doody DR, et al. Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. Cancer Res. 2006; 66: 8297–308.
- 9) Sokol ES, Pavlick D, Khiabani H, et al. Pan-cancer analysis of BRCA1 and BRCA2 genomic alterations and their association with genomic instability as measured by genome-wide loss of heterozygosity. JCO Precis Oncol. 2020; 4: 442–65.
- 10) Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2016; 375: 443–53.
- 11) GENEReviews. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>
- 12) Walsh T, Casadei S, Lee MK, et al. Mutations in 12 genes for