

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 利川 千絵
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 989 号
学位授与の日付 令和3年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 トリプルネガティブ乳癌においてがん遺伝子パネル検査で検出され二次的所見開示の検討を要する体細胞変異について

論文審査委員 主査 教授 池内 健
副査 教授 土田 正則
副査 准教授 石川 卓

博士論文の要旨

【背景】トリプルネガティブ乳癌 (Triple negative breast cancer, 以下, TNBC と略記) は, エストロゲン受容体, プロゲステロン受容体, HER2 蛋白がいずれも陰性である乳癌の一群であり, 本邦においては乳癌全体の 15-20%を占める. TNBC は乳癌の中でも特に悪性度が高く, 薬剤治療抵抗性で予後不良である. 近年の次世代シーケンサーにおける網羅的遺伝子解析等により TNBC の亜分類が提唱され, TNBC の中には異なる特徴を持った乳癌が混在していることが分かってきた. 今後, TNBC に対し, 亜分類ごとにより有効な治療開発が進んでいくことが期待されており, TNBC における遺伝子解析はますます重要になると考えられる. 次世代シーケンサーによる遺伝子解析結果には, 検査の主たる目的である「一次的所見」と, 本来の目的ではないが解析の対象となる「二次的所見」がある. 次世代シーケンサーによるがん遺伝子パネル検査において, 生殖細胞系列に病的と確定できる遺伝子変異が見出された場合が二次的所見にあたる. 実臨床でも開始されたがん遺伝子パネル検査には, 腫瘍における体細胞変異を解析するために, 腫瘍組織と血液等の正常組織とを共に用いる検査と, 腫瘍組織のみを用いる検査とがある. 後者では, 検出される遺伝子変異は体細胞変異であり, 生殖細胞系列由来か否かは不明である. 二次的所見の可能性のある遺伝子変異が検出された場合, 遺伝子変異の特徴や臨床情報等から, 生殖細胞系列由来の可能性について検討を要する. 本研究の目的は, TNBC 患者において腫瘍組織のみを用いたがん遺伝子パネル検査で検出された体細胞変異について, 遺伝子変異の特徴や臨床情報に基づき, 生殖細胞系列由来の可能性について検討することである. 【方法】腫瘍組織のみを用いた次世代シーケンサーによるがん遺伝子パネル検査を研究目的に実施したトリプルネガティブ乳癌 32 例を対象とした. 「がん遺伝子パネル検査 二次的所見 患者開示 推奨度別リスト (Ver2.0)」(AMED 小杉班) に記載されている遺伝子変異を抽出した. 遺伝子変異について, 公的データベース (ClinVar) を用いて, 病的意義の検討を行い, 変異遺伝子の種類, アリル頻度, 臨床情報に基づき, 生殖細胞系列の遺伝子変異の可能性について検討した. 【結果】32 例中 27 例でリストに記載されている遺伝子に変異を認め, 変異遺伝子の数はのべ 55 遺伝子であった. 最も変異を多く認めた遺伝子は TP53 23 例で, 続いて PTEN 7 例, BRCA1 4 例であった. ClinVar において病的変異を認めた症例は 12 例 (37%) で, TP53 7 例, TP53 と PTEN 3 例, BRCA1 が 4 例であった. アリル頻度は 0.18-0.76 とばら

つきを認めた。BRCA1 の遺伝子変異を認めた 4 例とも病的変異と考えられた。症例 1 は Q934X に変異を認め、ClinVar で Pathogenic の評価であった。アリル頻度は 0.31 で、乳癌、卵巣癌の家族歴は認めなかった。症例 2 は Q934X に変異を認め、ClinVar で Pathogenic の評価であった。アリル頻度は 0.65 と 0.5 に比較的近い値であった。発症年齢が 43 歳と若いのが、乳癌、卵巣癌の家族歴は認めなかった。症例 3 は D1337_K1338 に欠失挿入を認めており、ClinVar で Pathogenic の評価であった。さらにアリル頻度が 0.79 と高値で、母が乳癌、妹が卵巣癌という家族歴を有することより、生殖細胞系列由来の可能性が考えられた。症例 4 は Genomic loss を認め、アリル頻度は 0.74 と高値であった。Genomic loss のため、ClinVar では判定の記載がないが、BRCA 遺伝子は機能を喪失していることが考えられ、病的と判定した。乳癌、卵巣癌の家族歴は認めなかった。BRCA 以外の体細胞変異を認めた症例の発症年齢は、39-68 歳で、アリル頻度は 0.18-0.76 とばらつきを認めた。10 症例のうち、3 例で TP53 と PTEN の双方に変異を認めた。遺伝性腫瘍に関連がある既往歴を有したのは 2 例 (TP53 平滑筋肉腫、PTEN 甲状腺腫瘍)、関連のある家族歴を有する症例は認めなかった。【結論】トリプルネガティブ乳癌において、二次的所見開示を検討すべき体細胞変異は約 3 割に認められ、TP53、PTEN や BRCA1 変異を高頻度に認めた。遺伝子ごとに生殖細胞系列変異由来の可能性が異なることに留意し、その臨床遺伝学的特徴を理解した上で、慎重な対応が求められる。

審査結果の要旨

腫瘍組織由来のゲノム DNA を用いたがん遺伝子パネル検査においては、検出されたバリエントが体細胞変異由来か、生殖細胞系列由来なのかは不明である。検出されたバリエントの特徴や臨床症状、家族歴などの情報により、生殖細胞系列由来である可能性を適切に判断する必要がある。本研究では、トリプルネガティブ乳がん 32 例を対象にがん遺伝子パネル検査を行い、検出されたバリエントについて病的意義を検討した。さらに変異遺伝子の種類、アレル頻度、臨床情報、家族歴に基づき二次的所見を検討し、生殖細胞系列由来の変異の可能性を検討した。二次的所見として検討すべきバリエントは約 4 割の症例で認められた。その中で 6 症例が、生殖細胞系列の変異である可能性を開示すべきと考えた。変異を認めた遺伝子は BRCA1、TP53、PTEN であった。トリプルネガティブ乳がんに対するがん遺伝子パネルを実施する際には、BRCA1 変異など生殖細胞系列由来のバリエントが検出される可能性に留意し、二次的所見を慎重に検討することが必要である。

本研究はトリプルネガティブ乳がんを対象とした遺伝子パネル検査により検出されたバリエントについて、生殖細胞変異の可能性のある二次的所見の頻度と特徴を明らかにした点で、博士論文としての価値を認める。