

研究報告書

平成30年度:A課題

令和3年4月25日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

所属施設 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

住所 〒700-8558 岡山市北区鹿田町2丁目5番1号

氏名 平沢晃



(研究課題)

医療圏の連携による遺伝性腫瘍コホートの構築とがん予防の実証的研究

平成31年3月31日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

【目的】

がんの約1割は遺伝因子によって生じることが知られており、遺伝性腫瘍と称される。遺伝性腫瘍の原因遺伝子を知ることで、治療の最適化・予後予測・発症予防に結びつけることが可能であり、最終的には国民のがん死低減に寄与することが可能となる。しかしながら日本人の遺伝性腫瘍に関するデータの集積はまだ十分ではない。その解決のためには質の高い前向きコホート研究によるエビデンスの獲得が必要である。

そこで本研究では前向きコホート研究を構築してがん発症の高危険群である遺伝性腫瘍の病的バリエーション保持者に対するがん予防法を構築するための基盤データを構築し、それをもとに個別化介入法を確立することを目的とする。

【研究の概要】

申請者らは遺伝性腫瘍家系を対象にした前向きコホート研究を多施設共同研究として立ち上げた(中央西日本遺伝性腫瘍コホート研究)。同コホート研究の登録例を対象に、関連腫瘍発症率、生存率、マネージメントに関する評価、リスク低減手術によるQOL評価、およびゲノム疫学的解析等を行う(図1)。

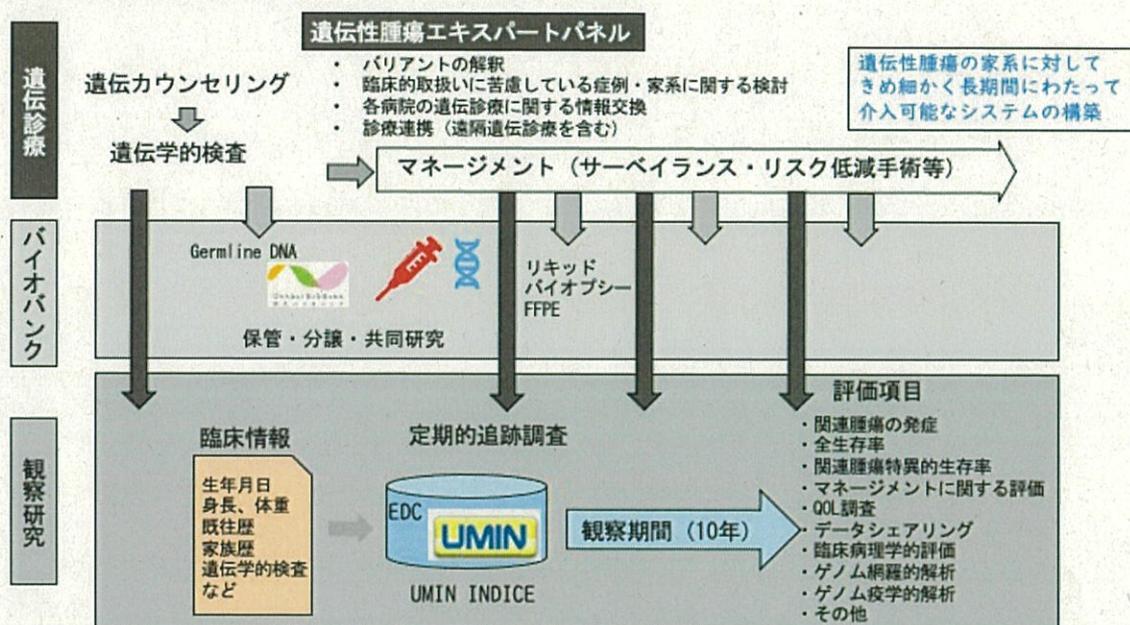


図1 研究の概要

遺伝性腫瘍家系ならびに遺伝性腫瘍症候群のバリエーション保持者を対象にし、関連腫瘍発症率、生存率、マネージメントに関する評価、リスク低減手術によるQOL評価、およびゲノム疫学的解析等を行っている。年1回の定期的追跡調査にて臨床情報を確認、登録症例のヒト試料をバイオバンクで保管し、将来的な研究・開発を充実させる基盤も構築、バリエーション情報は国内外のデータシェアリング事業に登録する。本邦の遺伝性腫瘍の基盤データを集積することで実臨床での対応策を明らかにする。

(1) リスク評価 (Risk assessment)

遺伝性腫瘍関連の遺伝子には very rare かつ high-risk のアレルのみならず、遺伝子パネル検査で high-risk allele が同定されなかった場合でも、common な low-risk アレルと環境

因子により発がんが惹起されることがある。一方で high-risk allele が保持していても全員ががんにかかるわけではない。本研究では、血縁者試料も含むゲノム解析疫学調査とゲノム疫学的解析を行い、新しい生殖細胞系列の遺伝要因を明らかにするとともに後天的な環境因子が加わることにより、どのようにがん発症に至るかについてゲノム疫学的検討を行う。疫学的質問票により環境因子を取得し、ゲノム解析において同定されたバリエーションの座位と環境因子によるがん罹患に対する相乗・相加的効果について、多変量調整 Cox 比例ハザードモデル等を用いハザード比などの相対危険度を算出する。

(2) リスク監視 (Risk monitoring)

個人のリスクに応じたサーベイランスを構築することを主目標とする。くわえて高リスクの遺伝子バリエーション保持者を対象にリキッドバイオプシーを用いた超早期診断の有効性を検証する。コホート研究参加者を対象に、新たにごがん予防介入研究プロトコルを作成して、定期的に血漿採血から cell free DNA を同定、がん発症高リスク群に対するリキッドバイオプシーの早期診断法としての意義を前向きに検証する。

(3) リスク低減 (Risk reduction)

病的バリエーション保持者に対して適切な先制医療を行う事で、確実にがん死低減効果が得られる。本グループでは遺伝性腫瘍エキスパートパネルを定期的に開催して、①バリエーション、とくに VUS (variant of unknown significance: 意義不明なバリエーション) の解釈、②臨床的対応苦慮している症例・家系に関する検討、③マネージメントの均てん化、等を目指し、遺伝性腫瘍の家系に対して、きめ細かく長期間にわたって介入可能なシステムを構築し、リスク低減手法の個別化を確立、最終的に我が国のガイドラインのための基盤データ確立に寄与することを目指す。

研究参加施設を図2に示す。研究協力者に対しては、協力への同意取得時にバイオバンクへの保管と、解析結果を学会や論文での公表、または国内外のデータベースや登録事業に登録する可能性があることなどを説明する。具体的には、研究代表者および研究分担者の所属施設の臨床研究審査専門委員会などの倫理委員会の承認を得た後に、同意説明文書を用いて十分な事前説明を行い自由意思による同意を文書で本人から取得する。臨床情報など個人情報取り扱い、ならびに遺伝学的検査の取り扱いに際しては、匿名化番号にて対応する。

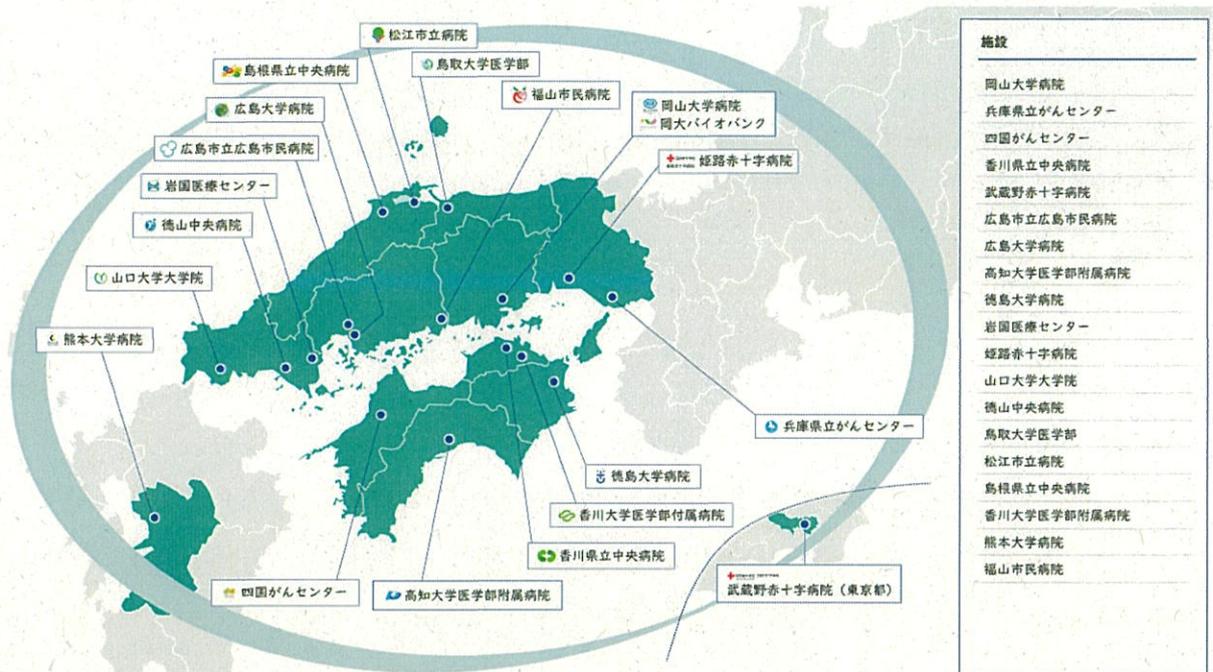


図 2: 研究参加施設

主に中国四国地方の遺伝診療施設を中心に、遺伝性腫瘍病的バリエント保持者を対象とした前向きコホート研究を開始し、令和 3 年 3 月時点で 19 施設が参加しており、3 月 25 日にキックオフミーティングを行った。研究協力施設は継続的に募集中である。

【症例登録数】

研究期間の 10 年間で 5,000 家系の登録を予定している。研究開始から令和 3 年 3 月末までの登録数は 108 家系に達し、登録状況は順調といえる。

表 1 症例登録数

| 遺伝子 | 登録家系数 |
|------------------|---------------|
| BRCA1 | 41 |
| BRCA2 | 26 |
| バリエントなし | 9 |
| MSH2 | 3 |
| MEN1 | 3 |
| APC | 3 |
| RET | 3 |
| MLH1 | 3 |
| RAD51D | 2 |
| VHL | 2 |
| FH | 1 |
| STK11 | 1 |
| BRCA2/APC/RAD51C | 1 |
| TP53 | 1 |
| NBN | 1 |
| PTEN | 1 |
| POLE | 1 |
| RBI | 1 |
| MRE11A | 1 |
| 計 | 108 (検査結果待ち4) |

【成果公表】

1. 浦川優作、平沢 晃. 中国・四国地方を中心とした広域医療圏が協力しての遺伝性がん予防の取り組み「中央西日本遺伝性腫瘍コホート研究」第1回一般社団法人日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構学術総会 2021.5.8-9 (東京.web)(予定)
2. 平沢 晃. 遺伝性腫瘍コホート研究から展開する広域医療圏のゲノム医療. 中央西日本遺伝性腫瘍コホート研究キックオフシンポジウム. 2021.3.25(岡山. web)