北海道医療新聞
2016/12/23 掲載
（昭和43年7月23日第3種郵便物認可）

遺伝カウンセリングの最前線

⑧ がんのクリニカルシークエンスと北大がん遺伝子診断部

北大病院臨床遺伝子診療部
西原広史
（がん遺伝子診断部）

がん細胞と正常細胞は最初こそ同じ細胞ですが、ヒトの成長とともに細胞分裂を重ねる中で突然変異（体細胞変異）が起こるため、正常細胞がガン細胞に変化します。ヒトには約2万3千の遺伝子が存在すると言われていますが、がんの発症や進展、薬剤の有効性に関わる遺伝子は20～400個程度と考えられ、その治療戦略に役立てるために、これらの遺伝子の変異を調べることをクリニカルシークエンスと呼びます。

しかし、実際にがん細胞に起こっている遺伝子変異は複数の遺伝子に認められ、発症臓器が同じであっても、症例ごとに原因遺伝子（ドライバー遺伝子）の変異は異なるため、最適な治療を行うためには、患者個々の「がんの個性」を遺伝子レベルで解析することが有効です。北大病院では、最大160の遺伝子を調べる網羅的がん遺伝子解析システム「クラーク検査」を開発し、2016年4月から「がん遺伝子診断外来」として自費診療での検査を開始しました。

外来と検査を担当する「がん遺伝子診断部」は、検体処理と次世代シークエンサー（NGS）によるシークエンスを担当する生体試料管理室を中心として、がん薬物療法を担当する腫瘍内科および腫瘍センター、胚細胞変異（生まれながらに持つ遺伝子の変化で子孫に受け継がれます）の判定と遺伝カウンセリングを担当する臨床遺伝子診療部に加えて、シークエンス結果の解析を担当する三菱スペースソフトウエアのバイオメディカルインフォマティクス部門の連携によって構成され、チーム医療体制を敷いています。

通常、がんのクリニカルシークエンスは治療選択に直結する体細胞変異を調べることが目的であるため、胚細胞における遺伝子変異については解析を行わないシステムが主流です。しかし、北大病院の「クラーク検査」は、体細胞の変化だけでなく、より詳細な情報を背景とした治療戦略立案だけでなく、家系内の他の構成員の健康管理にまで役立つ可能性がある胚細胞の変化を解析することまで可能となるよう、末梢血白血球由来DNAと腫瘍由来DNAと比較解析するシステムを構築しました。

現在、「クラーク検査」の遺伝子パネルには、アメリカ臨床遺伝学会が推奨する開示すべき56遺伝子リストのうち20遺伝子が含まれているため、図1に示すような遺伝性疾患についての情報が得られる可能性があります。

「クラーク検査」では、検査の同意を取得する際に、胚細胞の遺伝子を調べることを説明し、胚細胞の変異が見つかった場合の結果の開示希望を確認しています。もし開示を希望される場合には、異として説明する体制をとっています。別な日時に遺伝カウンセリングを受けることを条件として受領し、開示希望がない場合には、体細胞および胚細胞由来の遺伝子変異を区別せずに、治療に有用な遺伝子の変異が判明しているものは開示することとし、意義が不明確なものについては解析報告書の内容を他職種で確認するチームカンファレンスの場で議論を行って開示の可否を決定しています（図2）。スタートした4～7月末までの4カ月間で43人が検査を受け、そのうち10人（23％）で胚細胞の遺伝子変異が認められました。そのうち3人が開示希望でしたが、最終的には2人に情報が開示され、残る1人には「臨床的意義が不明」として情報は開示されませんでした。

今後、こうしたがんのクリニカルシーケンスが普及するようになると、必然的に胚細胞における遺伝子変異も検出される場合が増えてくるため、患者及び家族に不要な不安を与えたり、誤った解釈がなされたりしないように、検査精度の向上と適切なデータベース構築だけでなく、遺伝カウンセリング体制の強化が不可欠と考えています。

図1

クラーク検査にて発見される可能性がある遺伝性疾患

遺伝子名	疾患名
BRCA1/2	遺伝性乳がん卵巣がん症候群
TP53	リ・フラウメニ症候群
PTEN	PTEN過誤腫症候群(Cowden病)
MLH1/MSH2/MSH6/PMS2	Lynch症候群
APC	家族性大腸ポリポーシス
MEN1	多発性内分泌腫瘍症1型
RET	多発性内分泌腫瘍症2型、家族性甲状腺髄様がん
MUTYH	MYH-関連ポリポーシス
STK11	Peutz-Jeghers症候群
VHL	フォン・ヒッペル・リンドウ病
SDHB	遺伝性パラガングリオーマ、褐色細胞腫症候群
TSC1/TSC2	結節性硬化症
WT1	WT1-関連Wilms腫瘍
NF2	神経線維腫症2型
RB1	網膜芽細胞腫
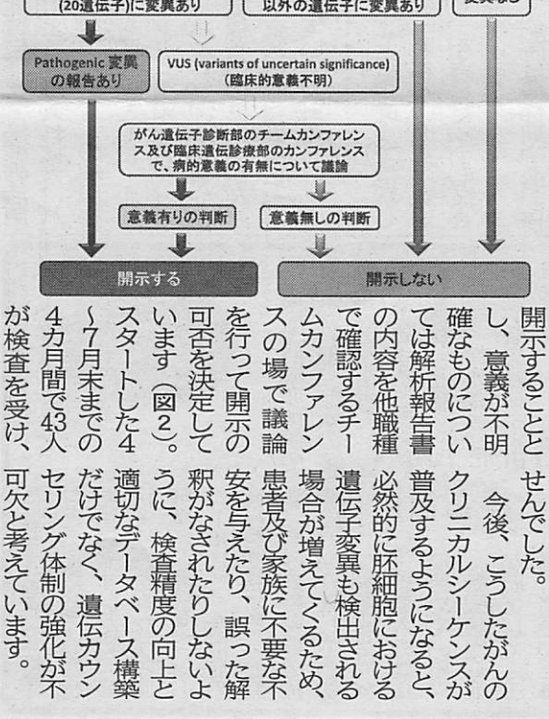
図2