

# 第3回 研究倫理を語る会

～ 対話の生まれる場所へ ～

2018年2月10日（土）

国立がん研究センター 新研究棟 大会議室

シンポジウム ③ がんゲノム医療の未来

がんゲノム研究の発展は社会に何をもたらすか

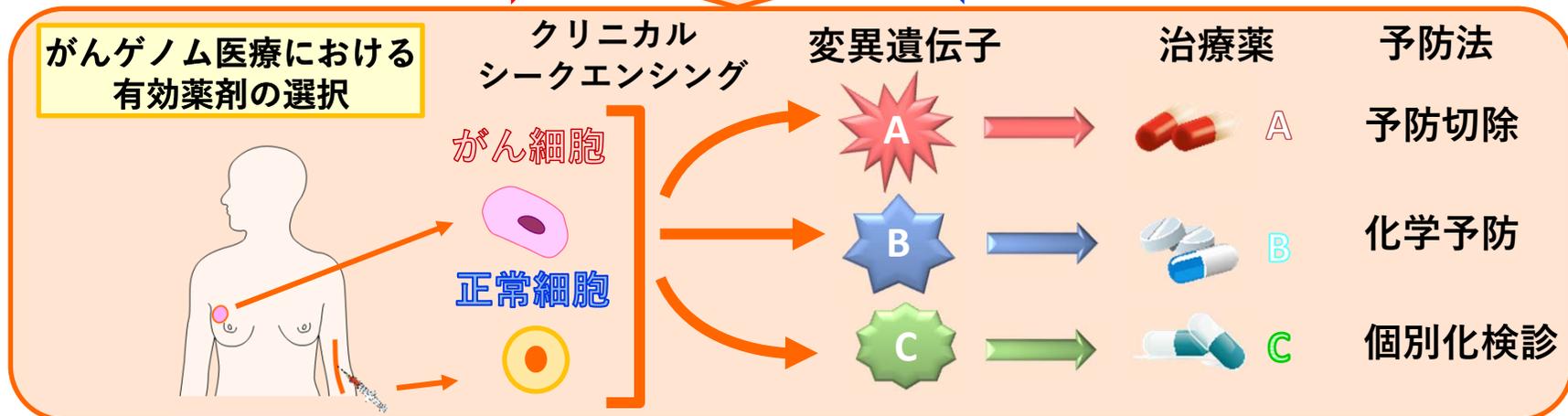
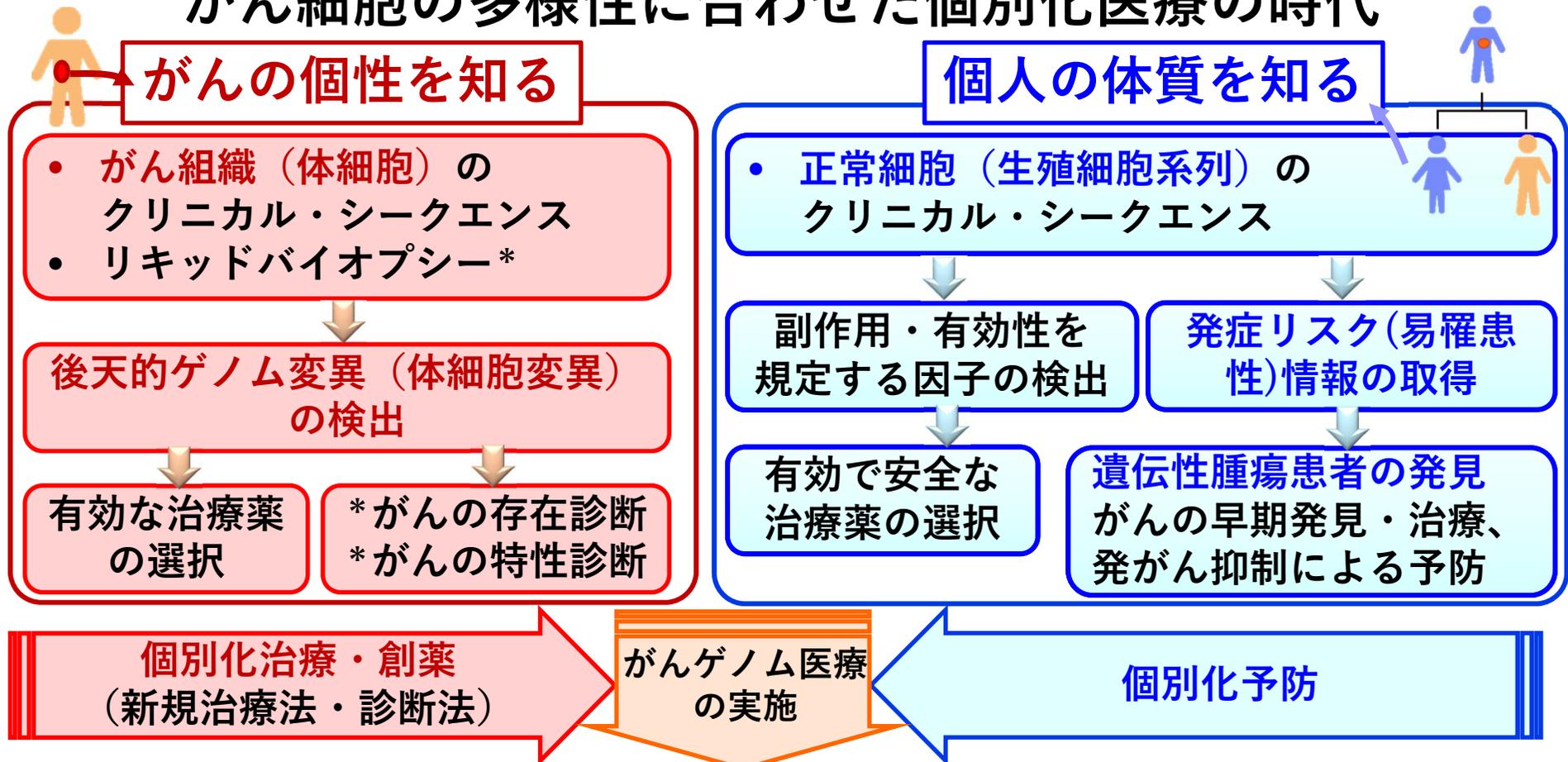
－ 遺伝性腫瘍から考える －

東京医科歯科大学

難治疾患研究所 分子遺伝分野

三木 義男

# がん細胞の多様性に合わせた個別化医療の時代



# がん「個別化治療」の優先的取り組み

現在、「がんゲノム医療」を実現するために構築が進んでいるがんゲノム医療提供体制下では、がん「個別化治療」が優先的に取り組まれる。

平成28年度厚生労働行政推進調査事業補助金厚生 労働科学特別研究事業  
「がんのゲノム医療提供体制構築のための基準策定に関する研究」班

がんゲノム医療提供体制構築に関する論点と提言

がんゲノム医療提供体制構想の考え方（案）（3/31/2017）

1. がんゲノム医療の入り口として、患者ニーズのうちの「主目的」で大きく以下に分類する：
  - 自分のがんを治療したい「**個別化治療**」（体細胞変異）
  - 自分や家族のがんを予防したい「**個別化予防**」（生殖細胞系列変異）
2. 上記のうち「**個別化治療**」は、対象患者の数が圧倒的に多く、かつ新たなゲノム解析の技術と情報が急速に臨床現場に入りつつあることから、**優先的に取り組む**。

# がん細胞の多様性に合わせた個別化医療の時代

## がんの個性にあった個別化治療



- がん組織（体細胞）のクリニカル・シーケンス
- リキッドバイオプシー\*

後天的ゲノム変異（体細胞変異）の検出

有効な治療薬の選択

\*がんの存在診断、\*がんの特性診断

個別化治療・創薬  
（新規治療法・診断法）

がんゲノム医療  
の実施

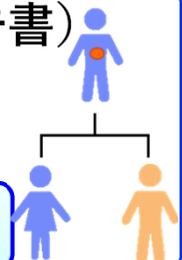
既存治療薬の選択（コンパニオン診断）だけでなく、広く治療に係る医学的判断に資する次世代シーケンサーを用いた**遺伝子パネル検査**や、さらに**広範囲なゲノム解析（WGS）**を行うことが想定される。

体細胞ゲノム情報、または対照とする生殖細胞系列ゲノム情報

遺伝性のがんやその他の難病等の発症に関する**生殖細胞系統のゲノム変異**が偶発的に見つかる場合がある。（がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会 報告書）

発症リスク（易罹患性）情報の検討

遺伝性腫瘍患者の発見、がんの早期発見・治療、発がん抑制による予防



## 遺伝子パネル検査における二次的所見への対応

- 遺伝子パネル検査の実施に伴い、対応方法（予防法・治療法）が存在する生殖細胞系列遺伝子変異（二次的所見）が数%の患者に同定される
- 対応方法が存在する二次的所見の原因遺伝子は、遺伝子パネル検査の実施の場合は、ほとんどが遺伝性腫瘍の原因遺伝子である
- 対応方法が存在する二次的所見が見いだされた場合、開示を原則とすることが、ACMG指針でも打ち出されており、わが国の遺伝医療専門家を対象とする調査でも90%が賛成している。AMED班でも同様の方針を打ち出す予定である
- したがって、遺伝子パネル検査の実施に伴って遺伝性腫瘍を中心とする二次的所見に適切に対応できる体制が必要である
- 遺伝子パネル検査での二次的所見は、本人のみならず遺伝情報を共有する血縁者の健康管理にも大きな医学的および心理社会的影響を与えるため、専門的な遺伝カウンセリング体制のもとで開示およびフォローアップができる体制が必要である

第1回 がんゲノム医療中核拠点病院（仮称）等の指定要件に関するサブワーキンググループ  
がんゲノム医療中核拠点病院（仮称）における遺伝性腫瘍診療体制について：小杉 眞司先生資料より

# NCCオンコパネルによる遺伝子プロファイリング

- ・ 国立がん研究センターでカスタムした多遺伝子診断キット
- ・ ターゲットキャプチャー法を用いて、114遺伝子の変異・増幅および、13遺伝子の融合の有無が1アッセイで解析可能。

■ 遺伝性腫瘍原因遺伝子候補

114 mutation/ amplification(whole exon)					13 fusion genes
ABL1	CRKL	IDH2	NF1	RAC2	ALK
ACTN4	CREBBP	IGF1R	NFE2L2/Nrf2	RAD51C	AKT2
AKT1	CTNNB1/b-catenin	IGF2	NOTCH1	RAF1/CRAF	AKT3
AKT2	CUL3	IL7R	NOTCH2	RB1	BRAF
AKT3	DDR2	JAK1	NOTCH3	RET	ERBB4
ALK	EGFR	JAK2	NRAS	RHOA	EGFR2
APC	ENO1	JAK3	NRG1	ROS1	EGFR3
ARAF	EP300	KDM6A/UTX	NTRK1	SETBP1	NRG1
ARID1A	ERBB2/HER2	KEAP1	NTRK2	SETD2	NTRK1
ARID2	ERBB3	KIT	NTRK3	SMAD4	NTRK2
ATM	ERBB4	KRAS	NT5C2	SMARCA4/BRG1	PDGFRA
AXIN1	ESR1/ER	MAP2K1/MEK1	PALB2	SMARCB1	RET
AXL	EZH2	MAP2K2/MEK2	PBRM1	SMO	ROS1
BAP1	FBXW7	MAP2K4	PDGFRA	STAT3	
BARD1	FGFR1	MAP3K1	PDGFRB	STK11/LKB1	
BCL2L11/BIM	FGFR2	MAP3K4	PIK3CA	TP53	
BRAF	FGFR3	MDM2	PIK3R1	TSC1	
BRCA1	FGFR4	MDM4	PIK3R2	VHL	
BRCA2	FLT3	MET	POLD1		
CCND1	GNA11	MLH1	POLE		
CD274/PD-L1	GNAQ	MTOR	PRKCI		
CDK4	GNAS	MSH2	PTCH1		
CDKN2A	HRAS	MYC	PTEN		
CHEK2	IDH1	MYCN	RAC1		

(国がん河野隆志先生提供資料)

## 第3回がんゲノム医療中核拠点病院指定要件SWG

### 資料1 国内で使用されている遺伝子パネル検査の現状について (石川構成員提出資料)

## 遺伝子パネル検査における二次的所見への対応

- 遺伝子パネル検査の実施に伴い、対応方法（予防法・治療法）が存在する生殖細胞系列遺伝子変異（二次的所見）が数%の患者に同定される
- 対応方法が存在する二次的所見の原因遺伝子は、遺伝子パネル検査の実施の場合は、ほとんどが遺伝性腫瘍の原因遺伝子である
- 対応方法が存在する二次的所見が見いだされた場合、開示を原則とすることが、ACMG指針でも打ち出されており、わが国の遺伝医療専門家を対象とする調査でも90%が賛成している。AMED班でも同様の方針を打ち出す予定である
- したがって、遺伝子パネル検査の実施に伴って遺伝性腫瘍を中心とする二次的所見に適切に対応できる体制が必要である
- 遺伝子パネル検査での二次的所見は、本人のみならず遺伝情報を共有する血縁者の健康管理にも大きな医学的および心理社会的影響を与えるため、専門的な遺伝カウンセリング体制のもとで開示およびフォローアップができる体制が必要である

第1回 がんゲノム医療中核拠点病院（仮称）等の指定要件に関するサブワーキンググループ  
がんゲノム医療中核拠点病院（仮称）における遺伝性腫瘍診療体制について：小杉 眞司先生資料より

## Incidental findings（当意図した研究目的を超えて偶然、見いだされた解析結果）の扱いが問題

### 偶発的所見（incidental findings: IF）の3つのカテゴリー

- (1) 生命を脅かす危険性の大きい遺伝情報に関するもの
  - (2) 重篤であっても、回避したり改善したりするための適切な手段がなく、非致死的な遺伝情報に関するもの
  - (3) 健康や生殖にとって、さほど重大な影響が生じるとは思われぬ遺伝情報に関するもの
- (1) については（被験者が非開示を希望しない限り）情報を返す
  - (2) については開示の是非を研究者の判断に委ねる
  - (3) については原則非開示の方針とする

Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. Kalia SS, et al. Genet Med. 2017 Feb;19(2):249-255.

- 米国臨床遺伝・ゲノム学会（ACMG）が臨床における網羅的ゲノム解析の偶発的所見の取り扱いについて推奨を発表
- ACMGでは、結果を主治医へ返却すべきとする**27疾患59遺伝子のリスト**を示した。

27疾患中、16疾患（59%）が遺伝性腫瘍  
59遺伝子中、22遺伝子（37%）が遺伝性腫瘍

- 二次的所見（secondary findings: SF、本来の目的のものではないが積極的に見いだされる所見）を使用する。

# ACMG SF v2.0 genes and associated phenotypes recommended for return of secondary findings in clinical sequencing

## 二次的所見の返却が推奨される遺伝子と関連疾患（遺伝性腫瘍関連のみ）

Phenotype	疾患名	MIM(疾患)	PMID gene review entry	発症年齢	遺伝子	MIM 遺伝子	遺伝形式	報告するバリエーション	Genetic test <sup>a</sup>	Variants to report <sup>b</sup>
Hereditary breast and ovarian cancer									AD	KP and EP
Li-Fraumeni syndrome										KP
Peutz-Jeghers syndrome										KP and EP
Lynch syndrome									AD	KP and EP
	遺伝性乳がん・卵巣がん	604370 612555	20301425	Adult	BRCA1 BRCA2	113705 600185	AD	KPおよびEP		
	Li-Fraumeni症候群	151623	20301488	Child/adult	TP53	191170	AD	KPおよびEP		
Familial adenomatous polyposis; MYH-associated polyposis; adenomatous polyposis, autosomal recessive, with pilomatricomas	Peutz-Jeghers症候群	175200	20301443	Child/adult	STK11	602216	AD	KPおよびEP	SD SD AD	KP and EP KP
Juvenile polyposis	Lynch 症候群	120435	20301390	Adult	MLH1 MSH2 MSH6 PMS2	120436 609309 600678 600259	AD	KPおよびEP	AR* XL	KP and EP KP and EP (hemi, het, hom)
Von Hippel-Lindau syndrome	家族性大腸ポリポージス	175100	20301519	Child/adult	APC	611731	AD	KPおよびEP	AD	KP
Multiple endocrine neoplasia type 1	MYH関連ポリポージス	608456 132600	23035301	Adult	MUTYH	604933	AR*C	KPおよびEP		
Familial medullary thyroid cancer	若年性ポリポージス	174900	20301642	Child/adult	BMPR1A SMAD4	601299 600993	AD	KPおよびEP		
PTEN hamartoma tumor syndrome	Von Hippel-Lindau病	193300	20301636	Child/adult	VHL	608537	AD	KPおよびEP		
Retinoblastoma	多発性内分泌腫瘍症 1 型	131100	20301710	Child/adult	MEN 1	613733	AD	KPおよびEP		
Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndrome	多発性内分泌腫瘍症 2 型	171400 162300	20301434	Child/adult	RET	164761	AD	KP		
Tuberous sclerosis complex	Familial medullary thyroid cancer	1552401	20301434	Child/adult	RET	164761	AD	KP		
WT1-related Wilms tumor	PTEN過誤腫症候群	153480	20301661	Child/adult	PTEN	601728	AD	KPおよびEP		
Neurofibromatosis type 2	網膜芽細胞腫	180200	20301625	Child	RB1	614041	AD	KPおよびEP		
Ehlers-Danlos syndrome, vascular	遺伝性パラガングリオーマ・褐色細胞腫症候群	168000 (PGL1) 601650 (PGL2) 605373 (PGL3) 115310 (PGL4)	20301715	Child/adult	SDHD SDHAF2 SDHC SDHB	602690 613019 602413 185470	AD	KPおよびEP KP KPおよびEP		
Marfan syndrome, Loews-Dietz and familial thoracic aortic aneurysms and dissections	結節性硬化症	191100 613254	20301399	Child	TSC1 TSC2	605284 191092	AD	KPおよびEP		
Hypertrophic cardiomyopathy, cardiomyopathy	WT1-related Wilms tumor	194070	20301471	Child	WT1	607102	AD	KPおよびEP		
Catecholaminergic polymorphic tachycardia	神経線維腫症	101100	20301380	Child/adult	NF2	607379	AD	KPおよびEP		

MIM: mendelian inheritance in man, AD:染色体優性、AR:染色体劣性、KP: known pathogenic、EP: expected pathogenic

する  
腫瘍  
性腫瘍  
の状況  
土、結  
的影響  
学会誌

37巻, 105-126, 2016

Kalia SS, et al. Genet Med. 2017 Feb;19(2):249-255.

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

ICRweb臨床研究入門 <https://www.icrweb.jp/>

## ACMG SF v2.0 genes and associated phenotypes recommended for return of secondary findings in clinical sequencing

Phenotype	MIM disorder	PMID Gene Reviews entry	Typical age of onset	Gene	MIM gene	Inheritance <sup>a</sup>	Variants to report <sup>b</sup>	Phenotype	MIM disorder	PMID Gene Reviews entry	Typical age of onset	Gene	MIM gene	Inheritance <sup>a</sup>	Variants to report <sup>b</sup>
Hereditary breast and ovarian cancer	604370 612555	20301425	Adult	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	113705 600185	AD	KP and EP	Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	609040 604400 610476 607450 610193	20301310	Child/adult	<i>PKP2</i> <i>DSP</i> <i>DSC2</i> <i>TMEM43</i> <i>DSG2</i>	602861 125647 125645 612048 125671	AD	KP and EP KP KP and EP
Li-Fraumeni syndrome	151623	20301488	Child/adult	<i>TP53</i>	191170	AD	KP and EP								
Peutz-Jeghers syndrome	175200	20301443	Child/adult	<i>STK11</i>	602216	AD	KP and EP								
Lynch syndrome	120435	20301390	Adult	<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i>	120436 609309 600678 600259	AD	KP and EP								
Romano-Ward long-QT syndrome types 1, 2, and 3, Brugada syndrome	192500 613688 603830 601144	20301308	Child/adult	<i>KCNQ1</i> <i>KCNH2</i> <i>SCN5A</i>	607542 152427 600163	AD	KP and EP								
Familial adenomatous polyposis	175100	20301519	Child/adult	<i>APC</i>	611731	AD	KP and EP	Familial hypercholesterolemia	143890 603776	No GeneReviews entry	Child/adult	<i>LDLR</i> <i>APOB</i> <i>PCSK9</i>	606945 107730 607786	SD SD AD	KP and EP KP
<i>MYH</i> -associated polyposis; adenomas, multiple colorectal, <i>FAP</i> type 2; colorectal adenomatous polyposis, autosomal recessive, with pilomatricomas	608456 132600	23035301	Adult	<i>MUTYH</i>	604933	AR <sup>c</sup>	KP and EP								
Wilson disease	277900	20301685	Child	<i>ATP7B</i>	606882	AR <sup>c</sup>	KP and EP	Ornithine transcarbamylase deficiency	311250	24006547	Newborn (male), child (female)	<i>OTC</i>	300461	XL	KP and EP (hemi, het, hom)
Juvenile polyposis	174900	20301642	Child/adult	<i>BMPR1A</i> <i>SMAD4</i>	601299 600993	AD	KP and EP								
Von Hippel-Lindau syndrome	193300	20301636	Child/adult	<i>VHL</i>	608537	AD	KP and EP	Malignant hyperthermia susceptibility	145600	20301325	Child/adult	<i>RYR1</i> <i>CACNA1S</i>	180901 114208	AD	KP
Multiple endocrine neoplasia type 1	131100	20301710	Child/adult	<i>MEN1</i>	613733	AD	KP and EP								
Multiple endocrine neoplasia type 2	171400 162300	20301434	Child/adult	<i>RET</i>	164761	AD	KP								
Familial medullary thyroid cancer <sup>d</sup>	1552401	20301434	Child/adult	<i>RET</i>	164761	AD	KP								
<i>PTEN</i> hamartoma tumor syndrome	153480	20301661	Child/adult	<i>PTEN</i>	601728	AD	KP and EP								
Retinoblastoma	180200	20301625	Child	<i>RB1</i>	614041	AD	KP and EP								
Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndrome	168000 (PGL1) 601650 (PGL2) 605373 (PGL3) 115310 (PGL4)	20301715	Child/adult	<i>SDHD</i> <i>SDHAF2</i> <i>SDHC</i> <i>SDHB</i>	602690 613019 602413 185470	AD	KP and EP KP KP and EP								
Tuberous sclerosis complex	191100 613254	20301399	Child	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>	605284 191092	AD	KP and EP								
WT1-related Wilms tumor	194070	20301471	Child	<i>WT1</i>	607102	AD	KP and EP								
Neurofibromatosis type 2	101100	20301380	Child/adult	<i>NF2</i>	607379	AD	KP and EP								
Ehlers-Danlos syndrome, vascular type	130050	20301667	Child/adult	<i>COL3A1</i>	120180	AD	KP and EP								
Marfan syndrome, Loews-Dietz syndromes, and familial thoracic aortic aneurysms and dissections	154700 609192 608967 610168 610380 613795 611788	20301510 20301312 20301299	Child/adult	<i>FBN1</i> <i>TGFBR1</i> <i>TGFBR2</i> <i>SMAD3</i> <i>ACTA2</i> <i>MYH11</i>	134797 190181 190182 603109 102620 160745	AD	KP and EP								
Hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy	115197 192600 601494 613690 115196 608751 612098 600858 301500 608758 115200	20301725	Child/adult	<i>MYBPC3</i> <i>MYH7</i> <i>TNNT2</i> <i>TNNI3</i> <i>TPM1</i> <i>MYL3</i> <i>ACTC1</i> <i>PRKAG2</i> <i>GLA</i> <i>MYL2</i> <i>LMNA</i>	600958 160760 191045 191044 191010 160790 102540 602743 300644 160781 150330	AD        XL AD	KP and EP KP KP and EP KP KP and EP (hemi, het, hom) KP KP and EP								
Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	604772			<i>RYR2</i>	180902	AD	KP								

### 結果を主治医へ返却すべきとする 27疾患59遺伝子のリスト

27疾患中、16疾患（59%）が遺伝性腫瘍  
59遺伝子中、22遺伝子（37%）が遺伝性腫瘍

- 27疾患について病気の概要や日本の医療の状況について把握する
- 日本における医療体制や国民の文化・風土、結果返却を受けた人にどのような心理社会的影響があるか、検討する必要がある

相澤弥生, 他 日本遺伝カウンセリング学会誌  
37巻, 105-126, 2016

Kalia SS, et al. *Genet Med.* 2017 Feb;19(2):249-255.

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

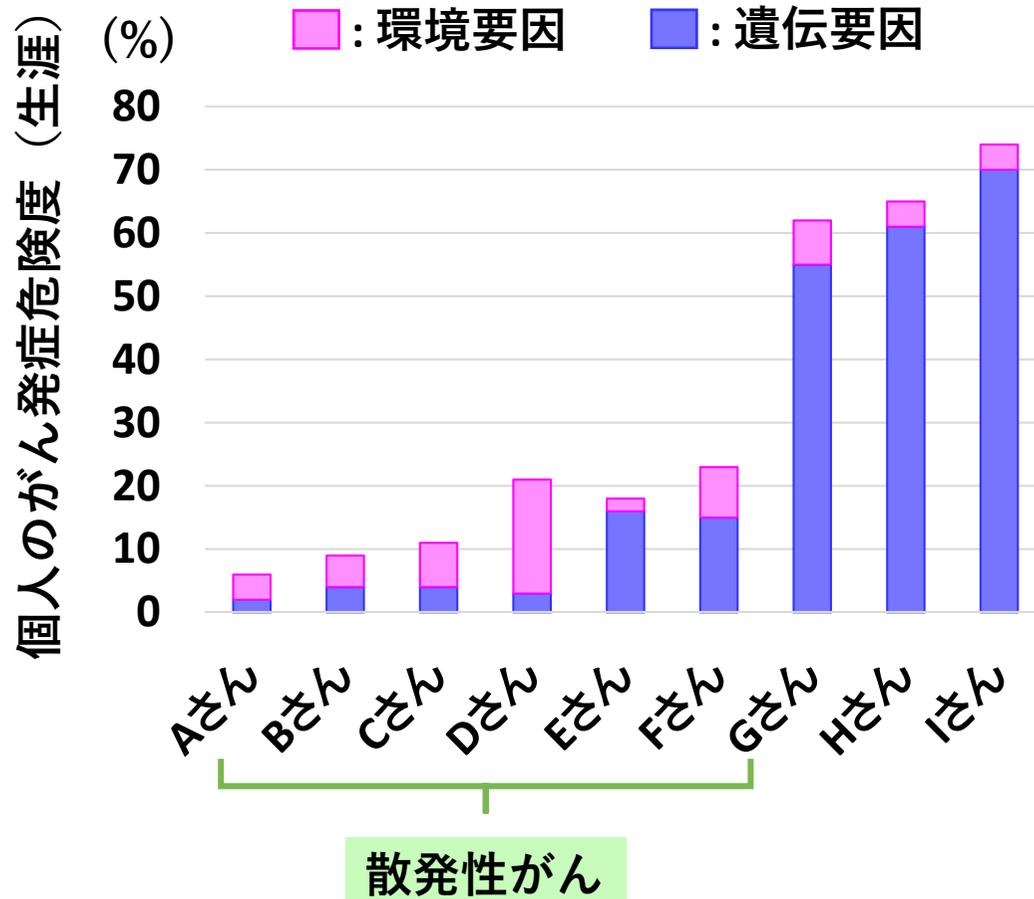
ICRweb臨床研究入門 <https://www.icrweb.jp/>

# 遺伝性乳がん・卵巣がん

## 原因遺伝子とそのがん発生効果

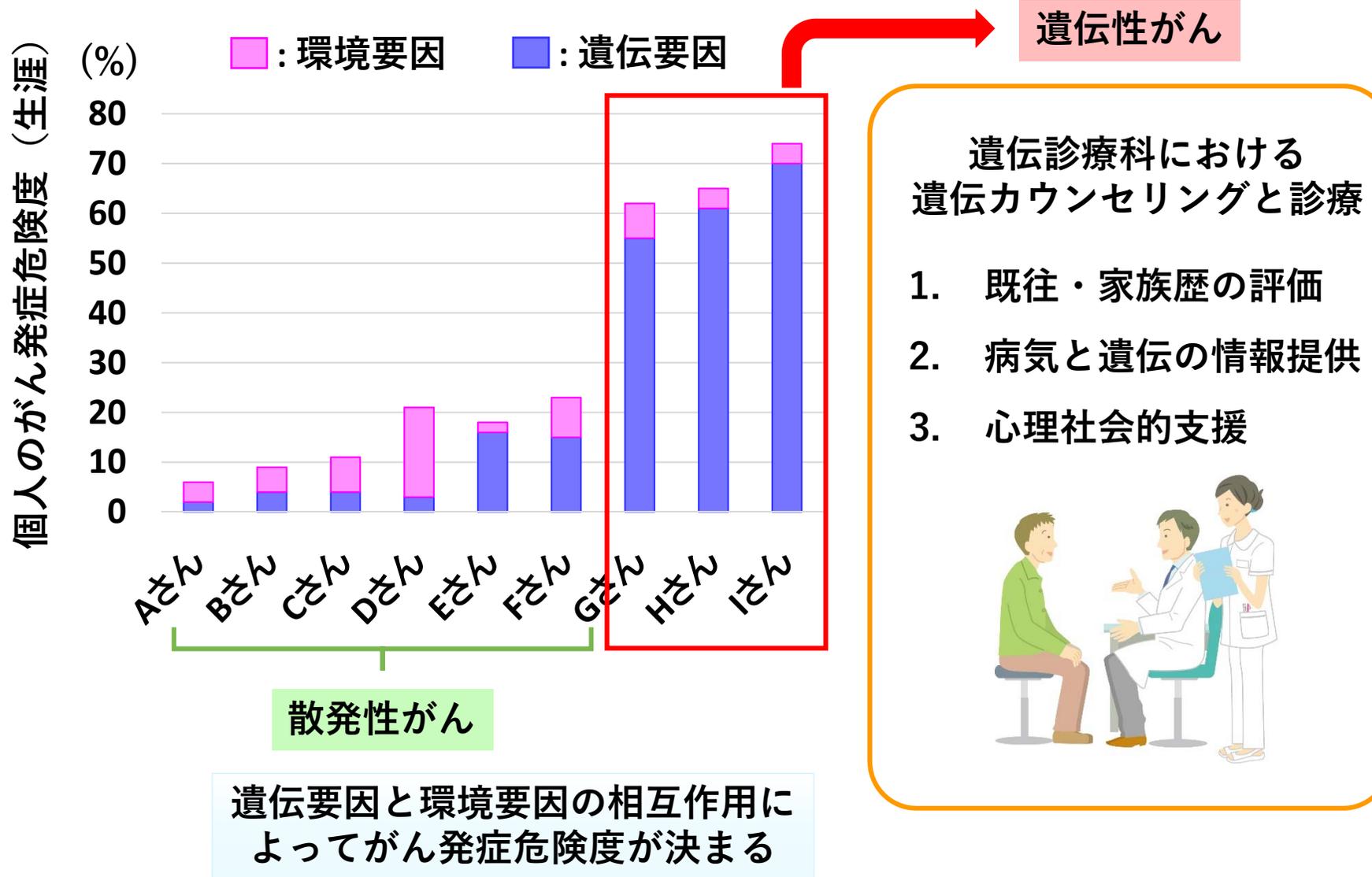
	原因遺伝子	危険度増加率	遺伝子/症候群
Single gene 単一遺伝子疾患	高度浸透性遺伝子	5～20倍	<b>BRCA1/BRCA2/RAD51C:</b> Hereditary breast and ovarian cancer syndrome <b>TP53:</b> Li-Fraumeni syndrome <b>STK11/LKB1:</b> Peutz-Jeghers syndrome <b>PTEN:</b> Cowden syndrome
	中等度浸透性 遺伝子	1.5～5倍	<b>CHEK2, PALB2, BRIP1, ATM</b>
polygenic 多因子疾患	低度浸透性遺伝子	0.7～1.5倍	<b>FGFR2, TOX3, MAP3K1,</b> <b>CAMK1D, SNRPB,</b> <b>FAM84B/c-MYC, COX11,</b> <b>LSP1, CASP8, ESR1, ANKLE1,</b> <b>MERIT40, etc.</b>

## 個人のがん発症の危険度 遺伝要因と環境要因

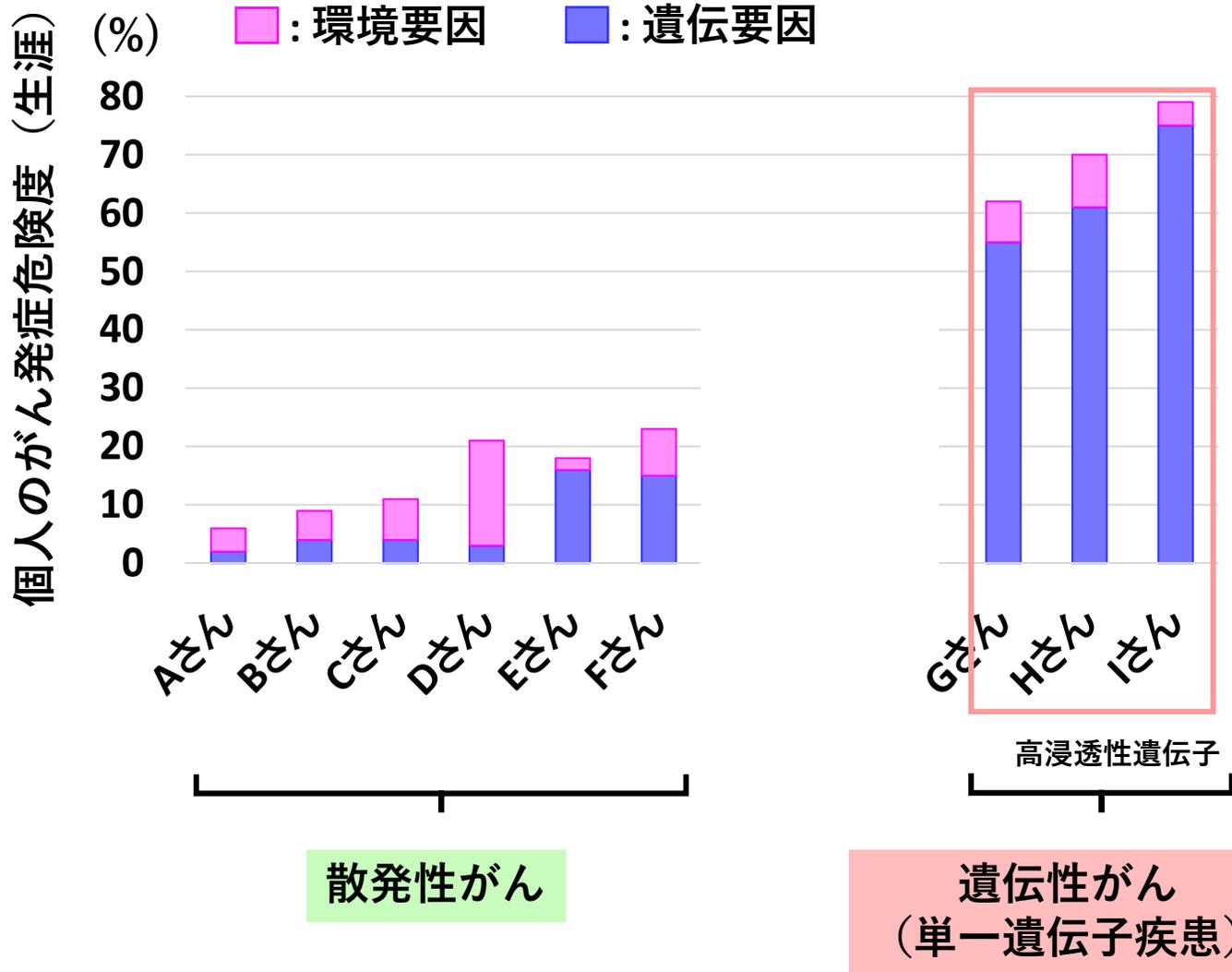


遺伝要因と環境要因の相互作用によってがん発症危険度が決まる

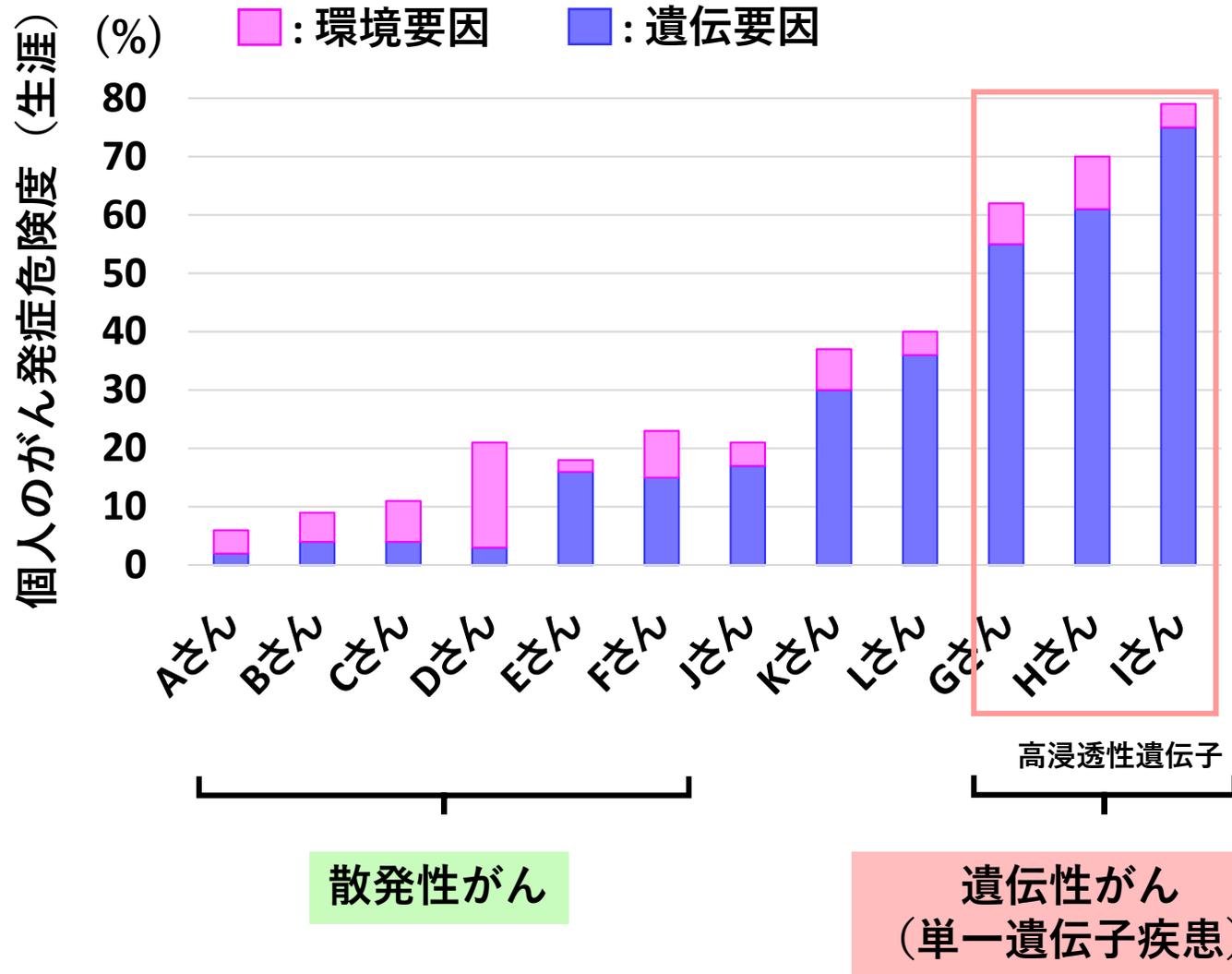
# 個人のがん発症の危険度 遺伝要因と環境要因



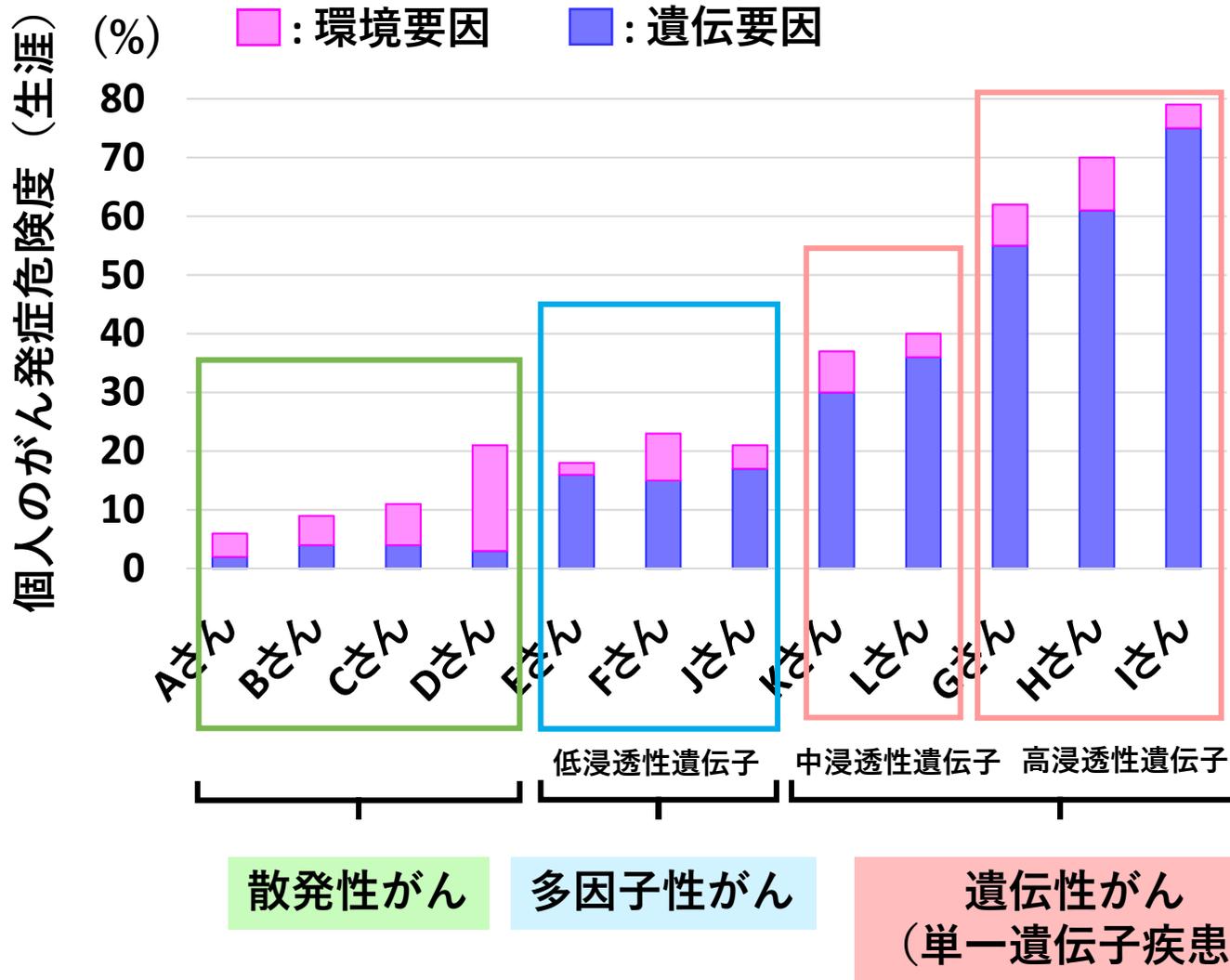
# 個人のがん発症の危険度 遺伝要因と環境要因



# 個人のがん発症の危険度 遺伝要因と環境要因

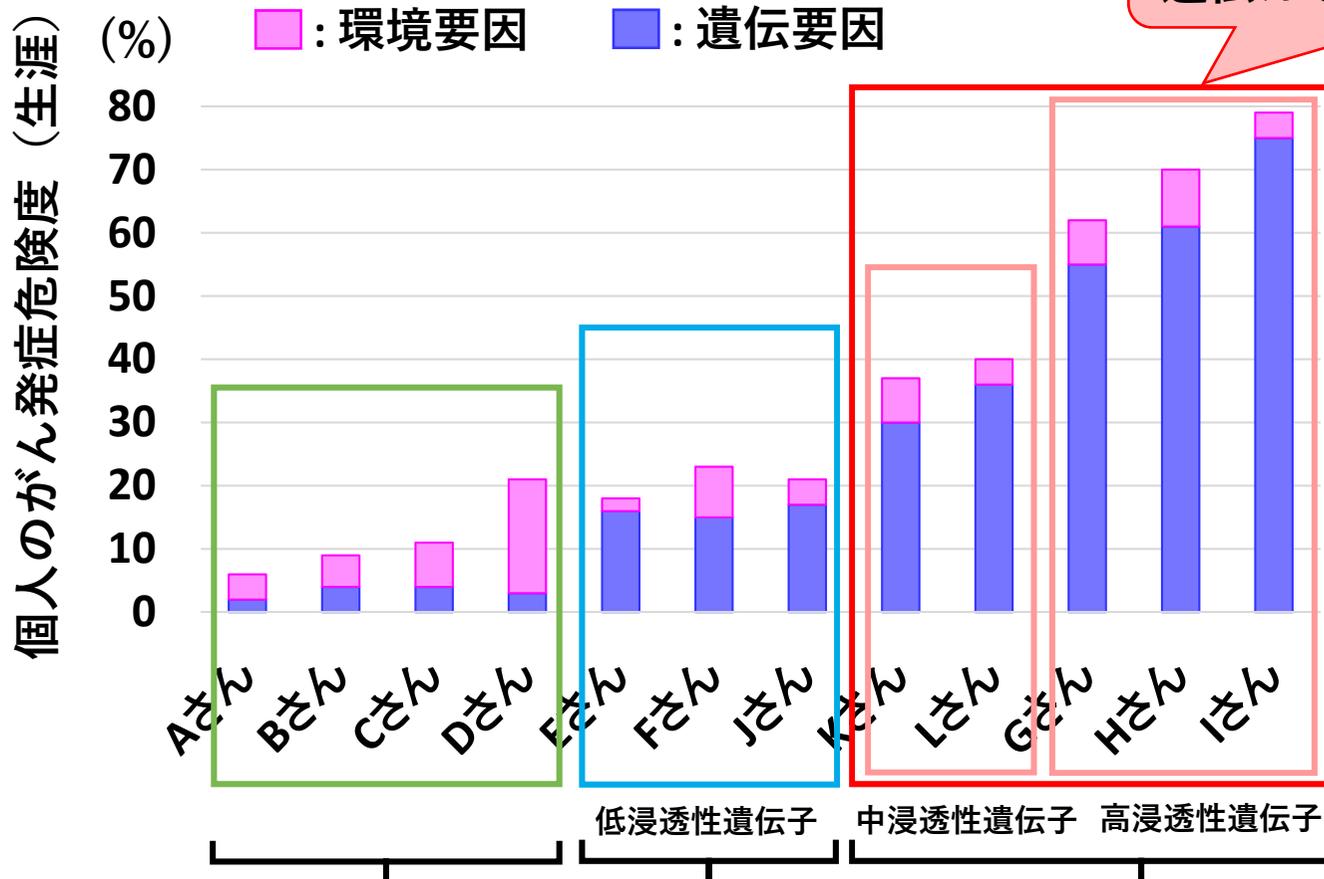


# 個人のがん発症の危険度 遺伝要因と環境要因



# 個人のがん発症の危険度 遺伝要因と環境要因

遺伝診療科における  
遺伝カウンセリングと診療



散発性がん

多因子性がん

遺伝性がん  
(単一遺伝子疾患)

# 遺伝子パネルによる 遺伝学的検査

## Myriad myRisk™ 25遺伝子を同時に検査

BR = Breast  
 OV = Ovarian  
 CO = Colorectal  
 EN = Endometrial  
 ME = Melanoma  
 PA = Pancreatic  
 GA = Gastric  
 PR = Prostate  
 OC = Other Cancers / Clinical Features

Gene	Syndrome	Associated Cancers									
		BR	OV	CO	EN	ME	PA	GA	PR	OC	
<i>BRCA1</i>	Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome (HBOC)	○	○				○		○		
<i>BRCA2</i>		○	○			○	○		○		
<i>MLH1</i>	Lynch Syndrome / Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC)		○	○	○		○	○		○	
<i>MSH2</i>			○	○	○		○	○		○	
<i>MSH6</i>			○	○	○		○	○		○	
<i>PMS2</i>			○	○	○		○	○		○	
<i>EPCAM</i>			○	○	○		○	○		○	
<i>APC</i>	Familial Adenomatous Polyposis (FAP)/ Attenuated FAP (AFAP)			○			○	○		○	
<i>MUTYH</i>	MUTYH-Associated Polyposis (MAP) Cancer Risk			○						○	
<i>CDKN2A</i> (p16INK4A)	Melanoma-Pancreatic Cancer Syndrome (M-PCS)					○	○				
<i>CDKN2A</i> (p14ARF)	Melanoma Cancer Syndrome (MCS)					○	○				
<i>CDK4</i>						○	○				
<i>TP53</i>	Li-Fraumeni Syndrome (LFS)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
<i>PTEN</i>	PTEN Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS)	○		○	○					○	
<i>STK11</i>	Peutz-Jeghers Syndrome (PJS)	○	○	○	○		○	○		○	
<i>CDH1</i>	Hereditary Diffuse Gastric Cancer (HDGC)	○		○				○			
<i>BMPR1A</i>	Juvenile Polyposis Syndrome (JPS)			○			○	○		○	
<i>SMAD4</i>	Juvenile Polyposis Syndrome (JPS) & Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT)			○			○	○		○	
<i>PALB2</i>	PALB2-Associated Cancer Risk	○					○				
<i>CHEK2</i>	CHEK2-Associated Cancer Risk	○		○						○	
<i>ATM</i>	ATM-Associated Cancer Risk	○					○				
<i>NBN</i>	NBN-Associated Cancer Risk		○							○	
<i>BARD1</i>	BARD1-Associated Cancer Risk		○								
<i>BRIP1</i>	BRIP1-Associated Cancer Risk		○								
<i>RAD51C</i>	RAD51C-Associated Cancer Risk		○								
<i>RAD51D</i>	RAD51D-Associated Cancer Risk		○								

○ High Risk      ○ Elevated Risk

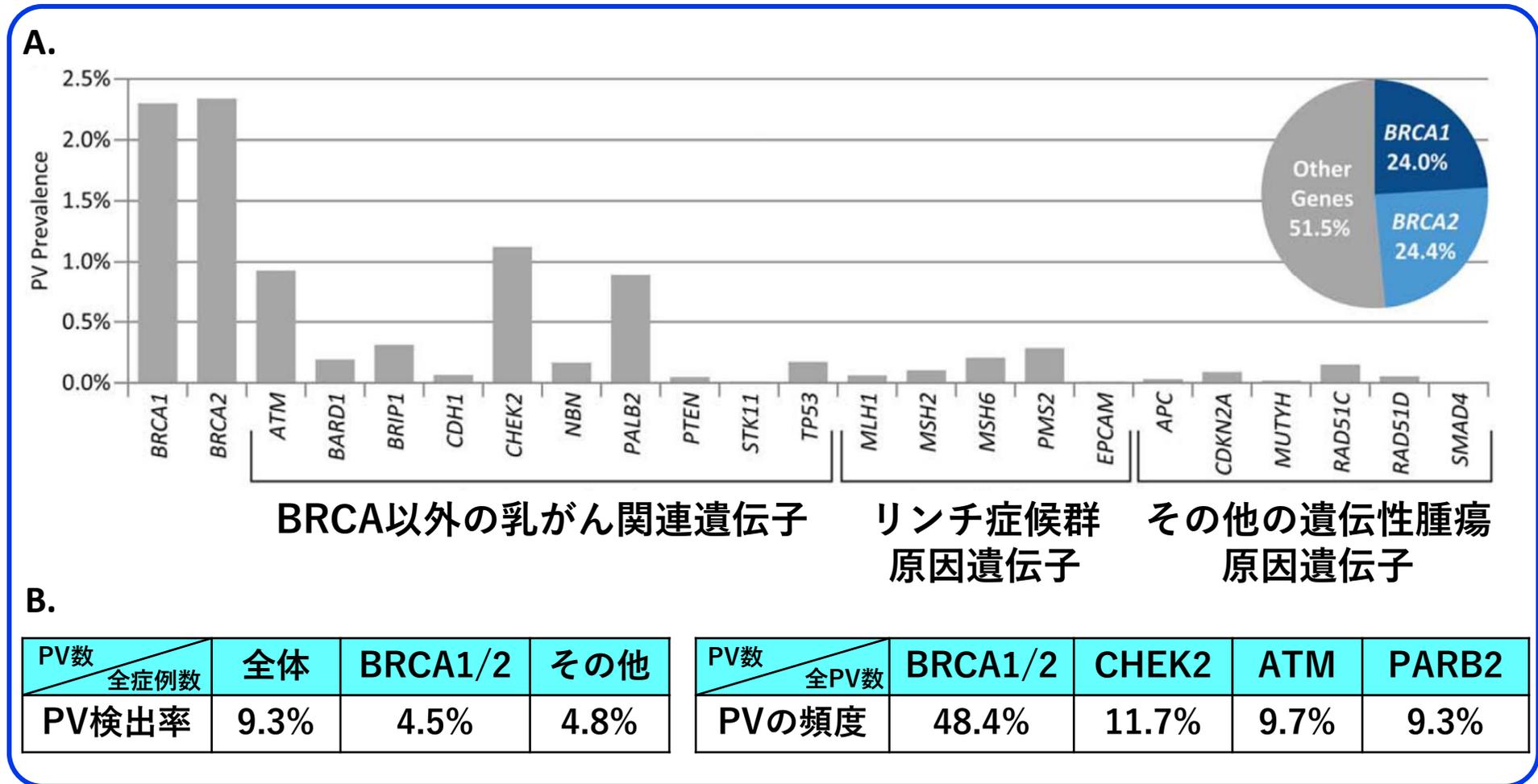
MYRIAD myRisk™ Clinical Handbook より改変

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

ICRweb臨床研究入門 <https://www.icrweb.jp/>

35,000人以上の女性乳がん患者を対象に、25種の遺伝性がん関連遺伝子からなる遺伝子パネル（myRisk）検査を施行

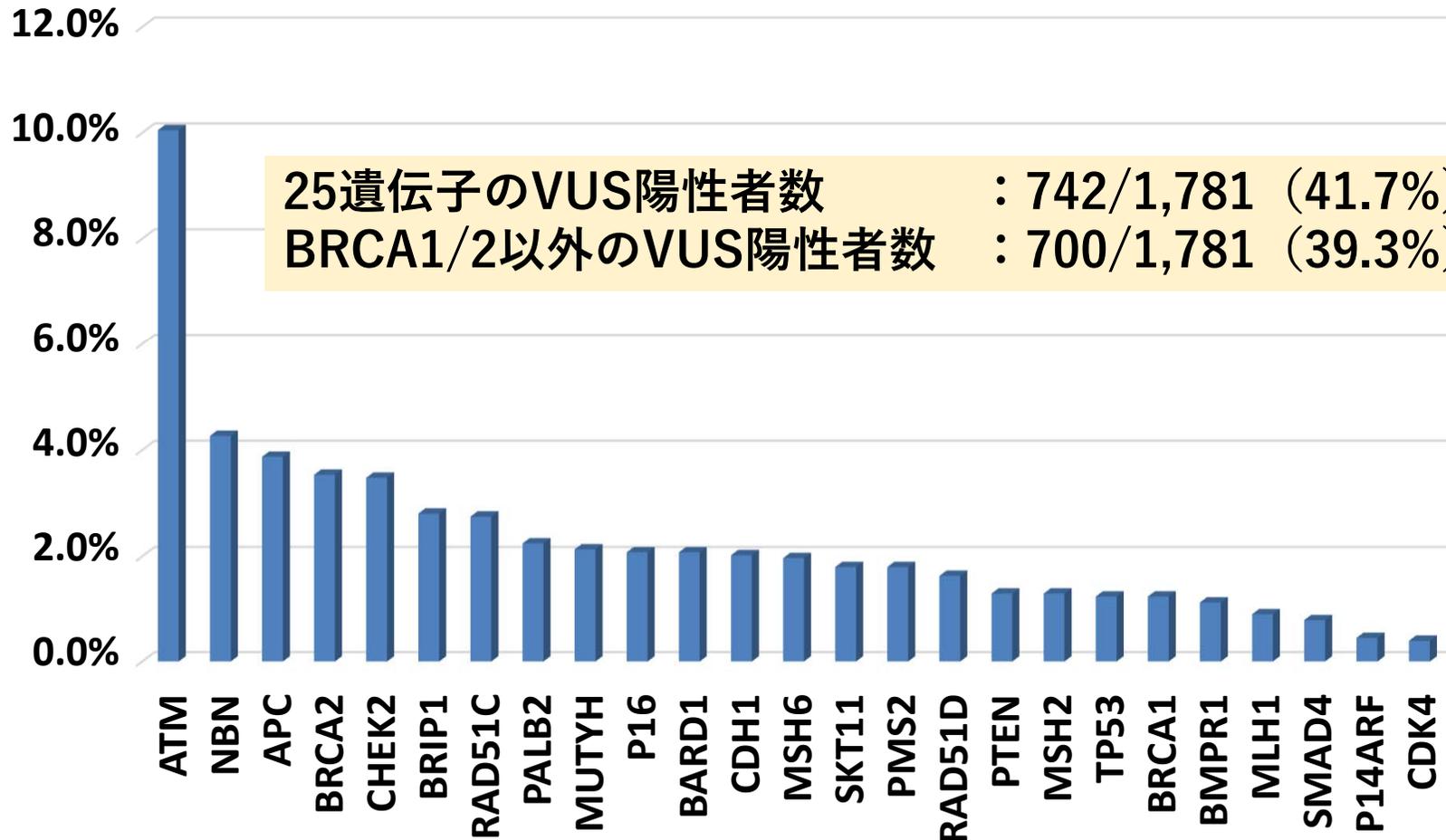
## 病的変異（pathogenic variants : PV）の検出率



Buyss SS, et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. Cancer. 2017 May 15;123(10):1721-1730.

1,781人の女性乳がん患者を対象に、25種の遺伝性がん関連遺伝子  
からなる遺伝子パネル（myRisk）検査を施行

## VUS（variant of uncertain significance）の検出率



1,781人の中で、各遺伝子のVUSが検出された患者の頻度

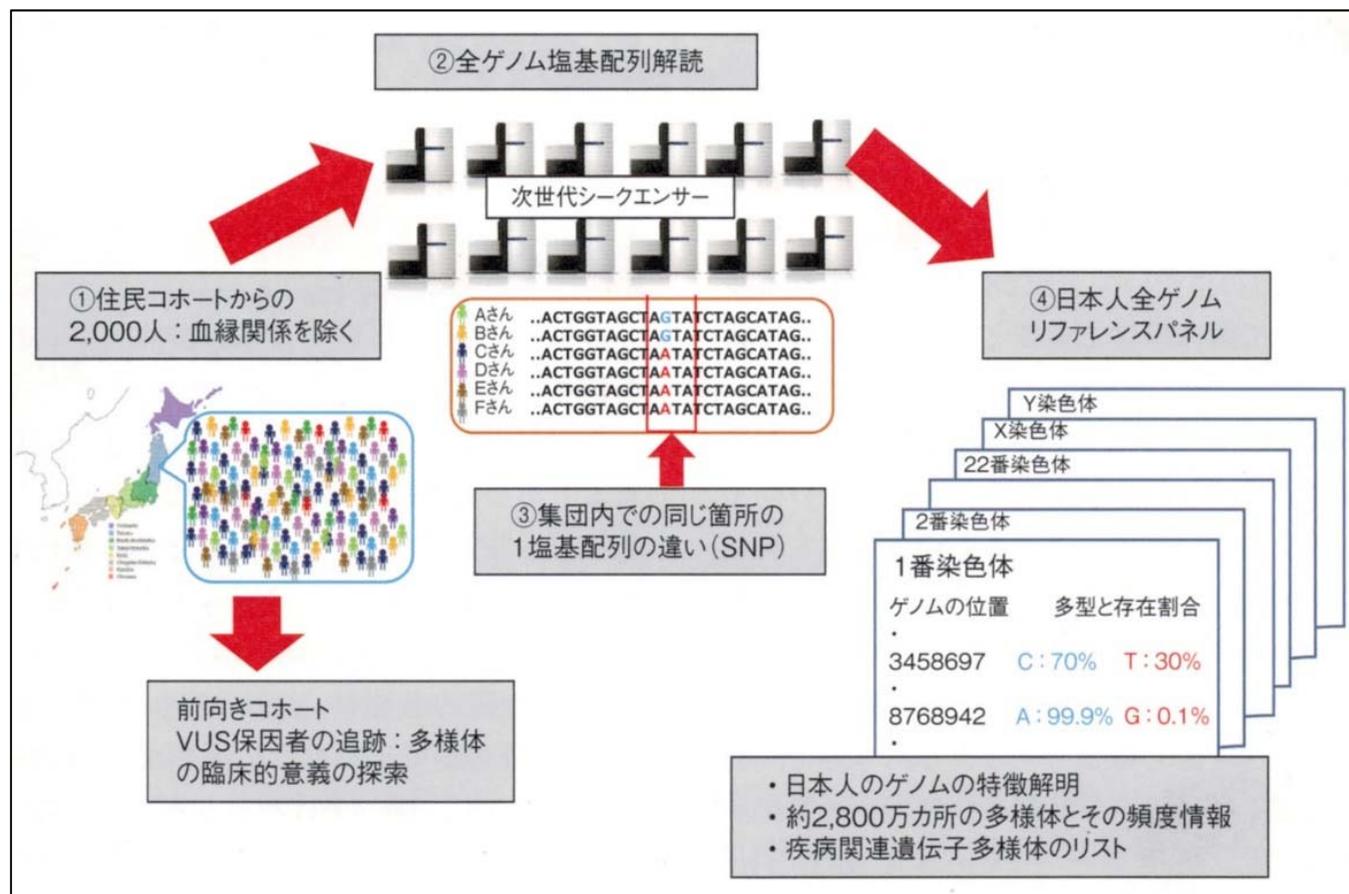
**Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology.**

Richards S, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee.  
Genet Med. 2015 May;17(5):405-24.

**Evidence framework.**

		← Benign		← Pathogenic →			
		Strong	Supporting	Supporting	Moderate	Strong	Very strong
Population data	MAF is too high for disorder BA1/BS1 OR observation in controls inconsistent with disease penetrance BS2				Absent in population databases PM2	Prevalence in affecteds statistically increased over controls PS4	
Computational and predictive data		Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene /gene product BP4  Missense in gene where only truncating cause disease BP1  Silent variant with non predicted splice impact BP7  In-frame indels in repeat w/out known function BP3	Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene /gene product PP3	Novel missense change at an amino acid residue where a different pathogenic missense change has been seen before PM5  Protein length changing variant PM4	Same amino acid change as an established pathogenic variant PS1	Predicted null variant in a gene where LOF is a known mechanism of disease PVS1	
Functional data	Well-established functional studies show no deleterious effect BS3		Missense in gene with low rate of benign missense variants and path. missenses common PP2	Mutational hot spot or well-studied functional domain without benign variation PM1	Well-established functional studies show a deleterious effect PS3		
Segregation data	Nonsegregation with disease BS4		Cosegregation with disease in multiple affected family members PP1	Increased segregation data →			
De novo data				De novo (without paternity & maternity confirmed) PM6	De novo (paternity and maternity confirmed) PS2		
Allelic data		Observed in <i>trans</i> with a dominant variant BP2  Observed in <i>cis</i> with a pathogenic variant BP2		For recessive disorders, detected in <i>trans</i> with a pathogenic variant PM3			
Other database		Reputable source w/out shared data = benign BP6	Reputable source = pathogenic PP5				
Other data		Found in case with an alternate cause BP5	Patient's phenotype or FH highly specific for gene PP4				21

# 日本人全ゲノム参照パネル



## 東北メディカル・メガバンク計画における全ゲノム解読。

- ① 約2,000人の対象者はランダムに選択されるが、血縁者は事前の SNP アレイ解析で排除される。
- ② 次世代シーケンサーで高精度の全ゲノム解読を実施する（約900億塩基対/人）。
- ③ 複数の変異コールソフトで変異の同定を実施する
- ④ 染色体の座標ごとに集計し、各多様体のアレル頻度を推定し、表にまとめるこの参照パネルの重要主眼点は前向きコホートで追跡調査することで、後にこれらの多様体が疾病発症に関連するか否かを確認できる点である

安田 純, 医学の歩み, Vol.260 No11, 2017

22

# 遺伝性腫瘍に特異的に有効な抗がん剤治療の開発

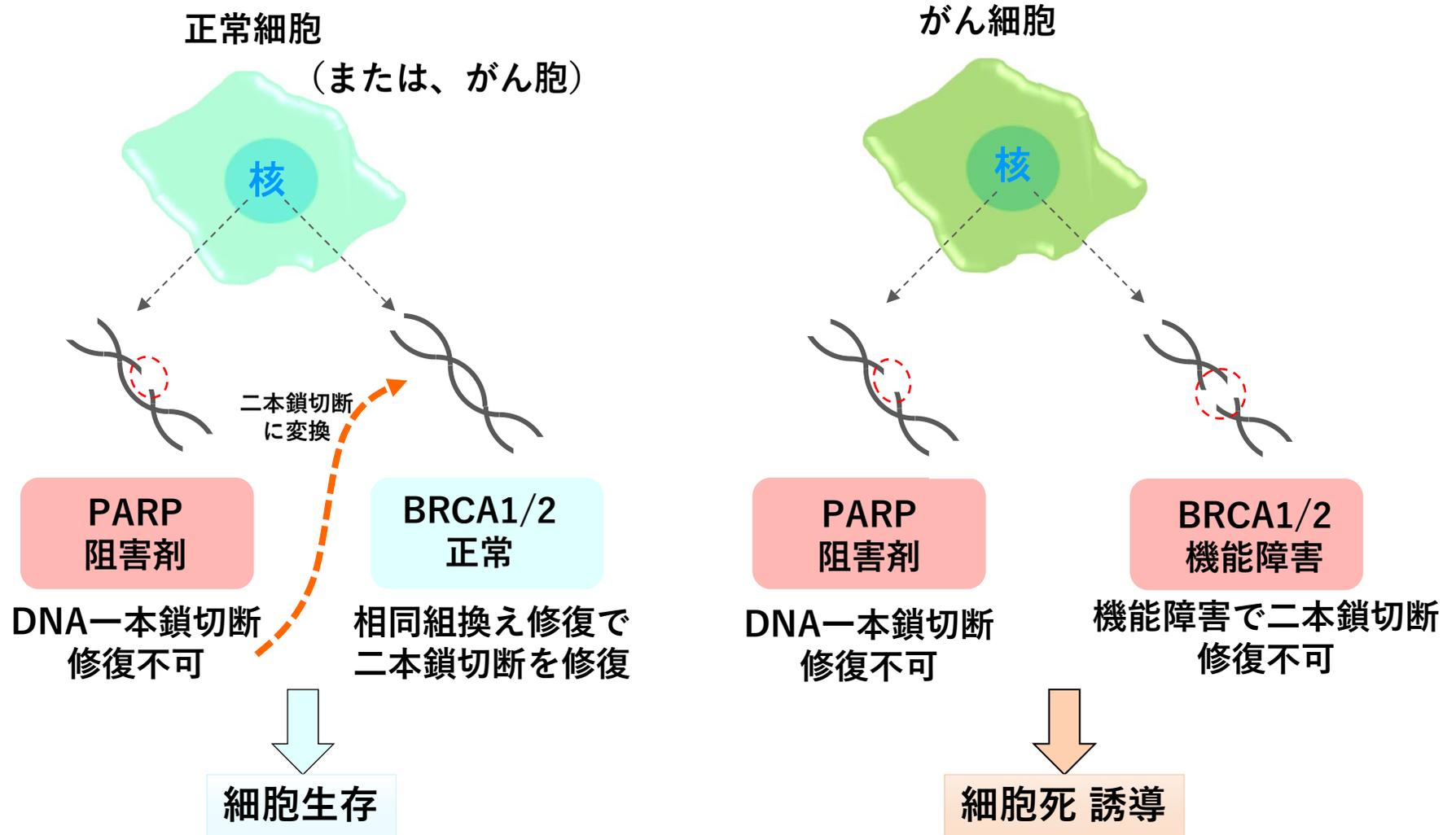
## 1. 遺伝性乳がん卵巣がん（BRCA変異陽性）の抗がん剤療法（合成致死療法）

- **BRCAタンパク**は、遺伝子損傷の修復機能を持っている。この機能が働かないがんに、**PARP阻害剤**が非常に有効である。（欧米では卵巣がんに対してBRCAの遺伝学的検査と併せて承認されている。本邦では、プラチナ製剤感受性再発卵巣がんを対象に承認された。）

## 2. 遺伝性大腸がん（リンチ症候群）の抗がん剤療法

- リンチ症候群は、DNAの小さな傷を治すミスマッチ修復遺伝子の異常によって発生する。**ミスマッチ修復遺伝子の機能が働かない大腸がん**に対して、**免疫チェックポイント阻害剤（抗PD1抗体、抗PD-L1抗体等）**が非常に有効である。

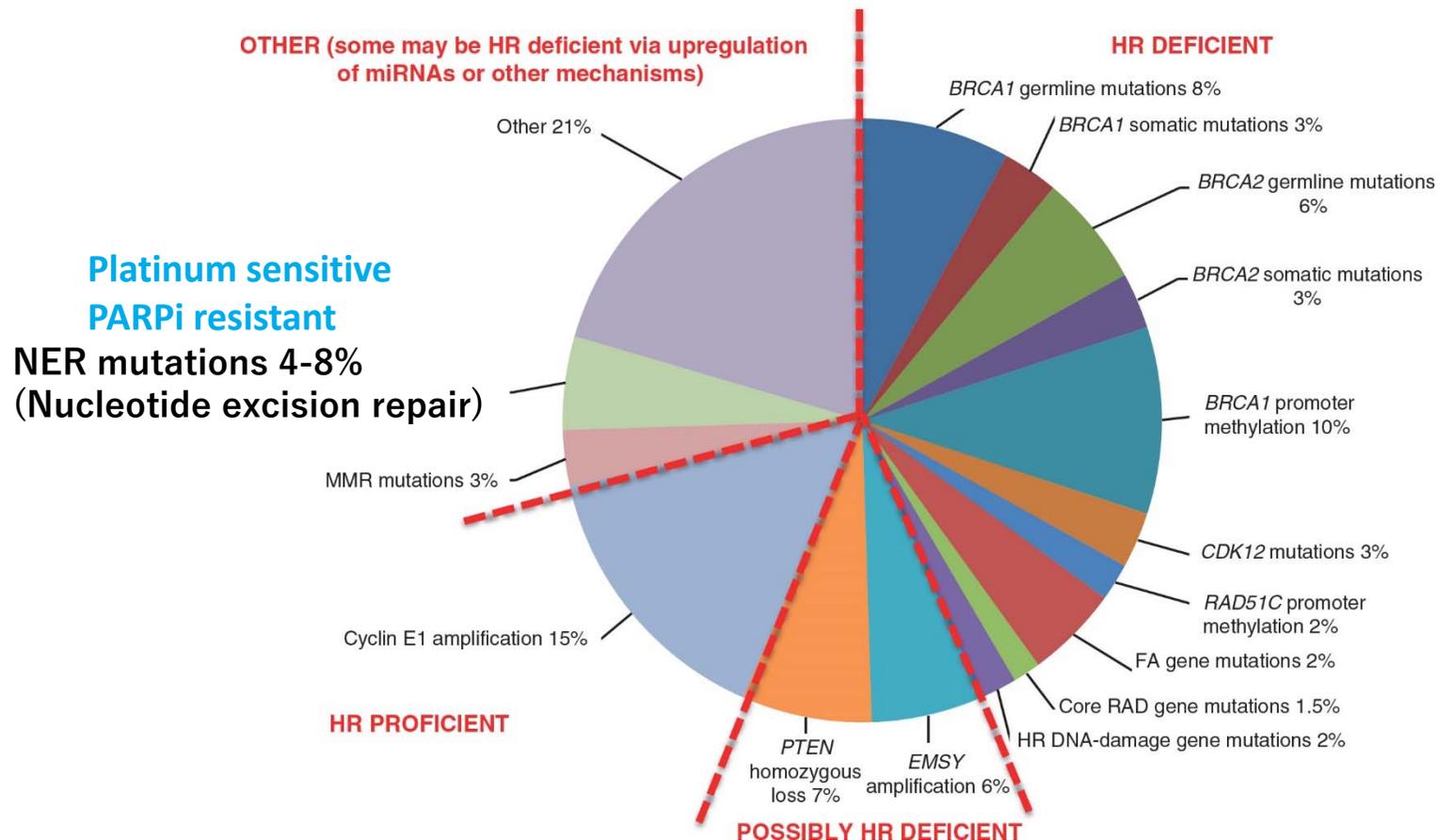
# PARP阻害剤と BRCA1/2 機能障害による 合成致死療法 (synthetic lethal therapy)



# Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer.

Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD.  
Cancer Discov. 2015 Nov;5(11):1137-54.

**Approximately 50% of high-grade serous EOCs have alterations in HR repair genes.**



# オラパリブの効能・効果

---

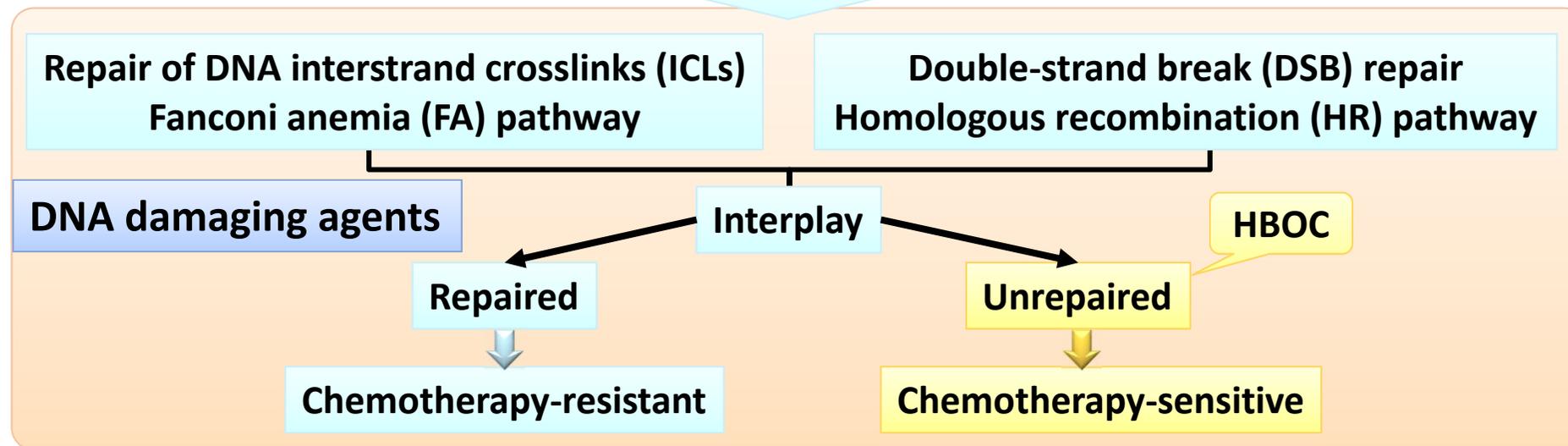
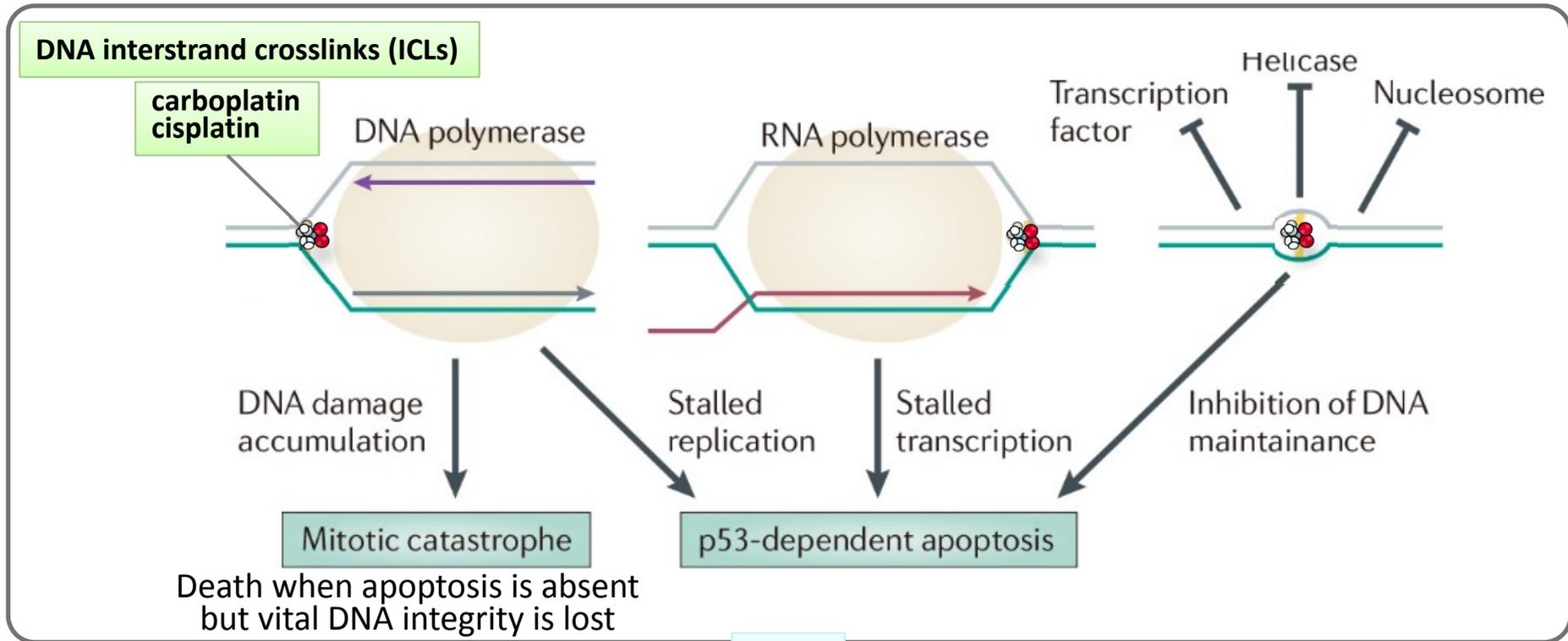
## 【効能・効果】

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法

### ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 再発時の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効が維持されている患者を対象とすること。
2. 臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から再発までの期間(PFI)等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

# How ICLs kill tumor cells.



## Predictive biomarkers of PARP inhibitor sensitivity.

FDA approved,  
EMA approved

Experimental

生殖細胞系列の遺伝子変異同定 → 陽性者には遺伝医療が必要

BRCA1, BRCA2の  
生殖細胞系列変異の解析



相同組換え関連遺伝子（BRCA及びそれ以外の  
遺伝子）の遺伝子パネルによる生殖細胞系列塩  
基配列解析

BRCA1, BRCA2の  
体細胞変異の解析



相同組換え関連遺伝子（BRCA及びそれ以外の  
遺伝子）の遺伝子パネルによる体細胞塩基配列  
解析

相同組換え関連遺伝子（BRCA及びそれ以外の  
遺伝子）のFunctional biomarkers  
: 関連タンパクの免疫染色、nuclear foci 測定

Genomic “Scar”  
: HRD score, HRDetect score, LOH

トランスクリプトーム情報

体細胞の遺伝子変異同定。しかし、陽性者  
に生殖細胞系列の遺伝子変異を有する可能  
性は、陰性者に比べ高い。  
→ 遺伝子パネル等で生殖細胞系列変異の  
解析の必要性？

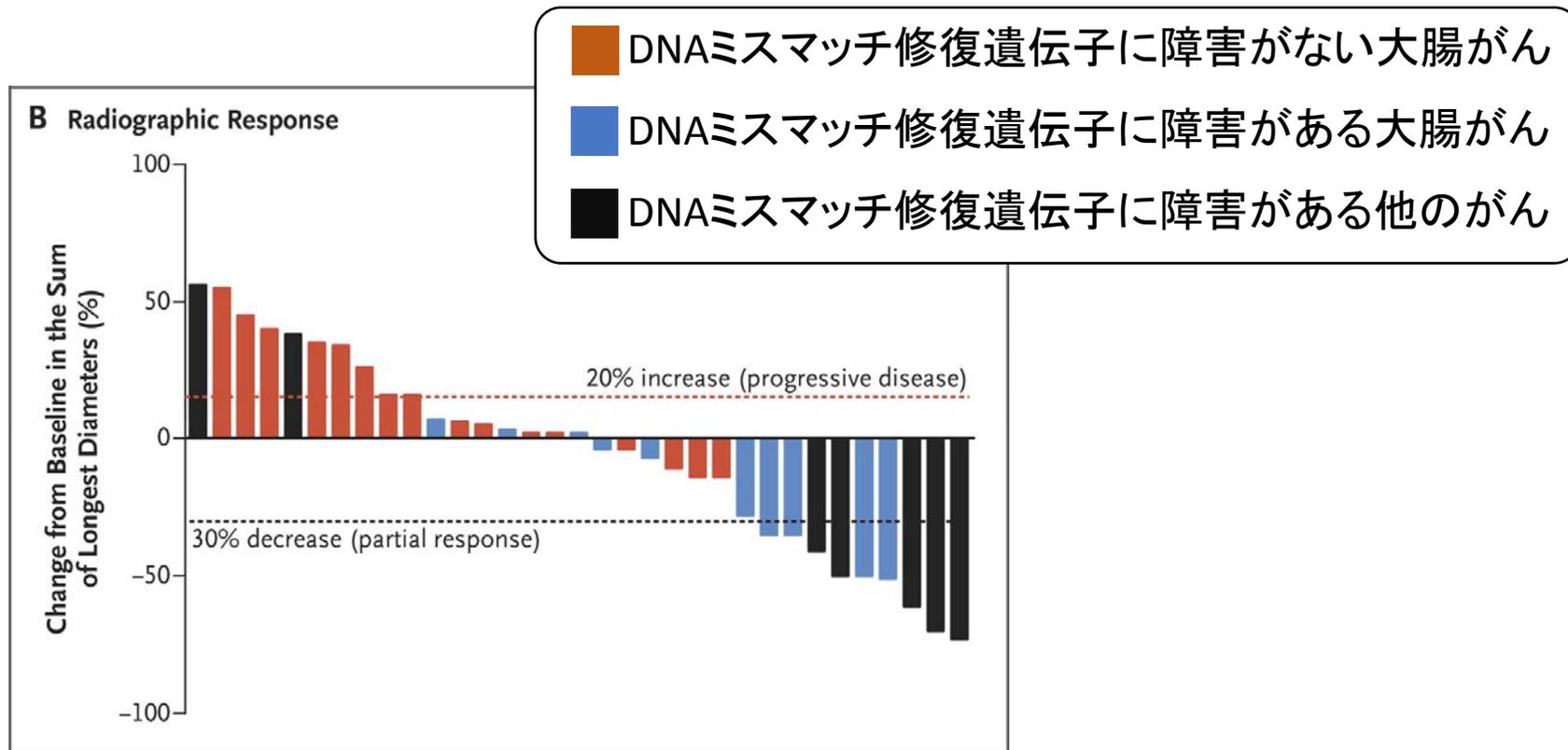
PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic.

Lord CJ, Ashworth A. Science. 2017 Mar 17;355(6330):1152-1158

# リンチ症候群（主に遺伝性大腸がん）に 免疫チェックポイント阻害薬が有効な可能性

## PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency

Dung T. Le, et al. N Engl J Med Volume 372(26):2509-2520 June 25, 2015

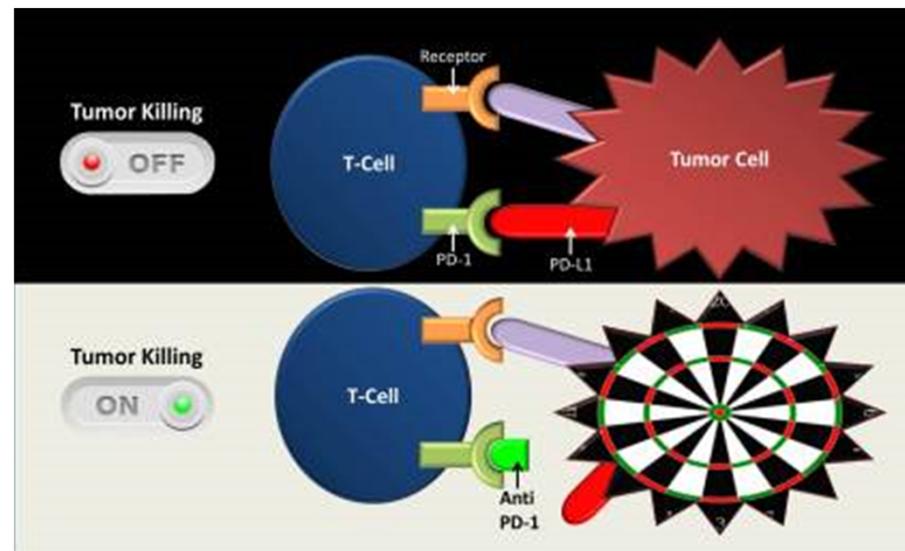


棒グラフが上に伸びている人ほどがんが大きくなってしまった患者さん、下に伸びているほど小さくなった患者さん。黒と青の棒（ミスマッチ修復遺伝子に異常がある人）は、小さくなった人が多いことが分かります。

## PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency

Dung T. Le, et al. N Engl J Med Volume 372(26):2509-2520 June 25, 2015

この研究は、ミスマッチ修復状態が pembrolizumab の免疫チェックポイント阻止による臨床的抗腫瘍効果の予測マーカーとなる可能性を示した。



A Surprising Match: Cancer Immunotherapy and Mismatch Repair

Posted on [June 9, 2015](#) by [Dr. Francis Collins](#)

# MYRIAD HEREDITARY CANCER PANELS

Panels & Associated Genes*	Myriad myRisk® Hereditary Cancer Panel	Breast Cancer Panel (104)	Ovarian Cancer Panel (105)	Breast and Ovarian Cancer Panel (101)	Pancreatic Cancer Panel (111)	Colorectal Cancer High-Risk Panel (107 & 108)^	Colorectal and Polyposis Panel (102 & 103)†	HBOC & Lynch Syndrome Panel (112)
<i>BRCA1, BRCA2</i>	●	●	●	●	●			●
<i>ATM</i>	●	●		●	●			
<i>CHEK2</i>	●	●		●			●	
<i>PALB2</i>	●	●	●	●	●			
<i>TP53</i>	●	●		●	●		●	
<i>CDH1</i>	●	●		●			●	
<i>PTEN</i>	●	●		●			●	
<i>STK11</i>	●			●	●		●	
<i>BRIP1</i>	●		●	●				
<i>RAD51C</i>	●		●	●				
<i>RAD51D</i>	●		●	●				
<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM**</i>	●		●	●	●	●	●	●
<i>APC</i>	●				●	●	●	
<i>MUTYH</i>	●					●	●	
<i>BMPR1A</i>	●						●	
<i>SMAD4</i>	●						●	
<i>GREM1**</i>	●						●	
<i>POLD1***</i>	●						●	
<i>POLE***</i>	●						●	
<i>CDKN2A (p16INK4a &amp; p14ARF)</i>	●				●			
<i>BARD1, NBN</i>	●			●				
<i>CDK4</i>	●							

\*Additional risks may be associated with each gene/syndrome.

\*\*Large rearrangement only.

\*\*\* Exonuclease domain only.

^ For patients who meet Lynch syndrome criteria order: Colorectal Cancer High-Risk Panel (107).

^ For patients who meet Polyposis syndrome criteria order: Colorectal Cancer High-Risk Panel (108).

† For patients who meet Lynch syndrome criteria order: Colorectal Cancer and Polyposis Panel (102).

† For patients who meet Polyposis syndrome criteria order: Colorectal and Polyposis Panel (103).



Myriad, Myriad myRisk and the Myriad logo are either trademarks or registered trademarks of Myriad Genetics, Inc. in the United States and other jurisdictions. ©2016

[Test Catalog](#) > [Panels and Genes](#)

# Panels and Genes

Browse by clinical area or search for tests and genes. For a list of New York state approved panels and genes please visit our [New York](#) page.

## RESOURCES

[Request a sample kit](#)

[Contact us](#)

- CARDIOLOGY
- DERMATOLOGY
- HEMATOLOGY
- HEREDITARY CANCER
- IMMUNOLOGY
- METABOLIC DISORDERS AND NEWBORN SCREENING
- NEUROLOGY
- OPHTHALMOLOGY
- PEDIATRIC GENETICS

### THE COMPANY

[About Invitae](#)  
[Team](#)  
[Investors](#)  
[Careers](#)

### IN THE NEWS

[Newsroom](#)  
[Events](#)

### LEARN MORE

[Terms](#)  
[Privacy](#)  
[Licensing](#)  
[Contact](#)

### LANGUAGE

[Spanish](#)  
[Portuguese](#)



# Hereditary Cancer

Select a pre-curated test, combine multiple tests, or customize your own test for each patient. Invitae's pricing is per [clinical area](#) for initial order and [re-requisition](#).

All the tests on this page fall into a single clinical area. If your order contains tests from multiple clinical areas, you will need to send in two sample tubes and your order will represent two billable events. Your test results will be delivered as two reports. Please contact Client Services with any questions.

Test List Gene List

## FREQUENTLY-ORDERED PANELS

### Cross-Cancer Panels

- ▶ Invitae Multi-Cancer Panel 80 genes
- ▶ Invitae Common Hereditary Cancers Panel 43 genes

### STAT Turnaround Time

- ▼ Invitae Breast Cancer STAT Panel up to 9 genes

This test analyzes up to 9 established genes that are associated with a significantly increased risk of breast cancer and have medical management guidelines. Report delivery is guaranteed within 5-12 calendar days (7 days on average) of Invitae receiving the sample. Invitae Breast Cancer STAT Panel can be ordered with 7 high risk genes - BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN, STK11, TP53 - with the option to add on ATM and/or CHEK2. This panel cannot be further customized or combined with any other panel or gene(s). However, clinicians may re-requisition to additional genes within the cancer clinical area within 90 days of the initial report at no additional charge.

**GENES TESTED:**

**Primary Panel:**

BRCA1 BRCA2 CDH1 PALB2 PTEN STK11 TP53

[Panel details and technical assay limitations](#)

**Add-on ATM Gene:**

ATM

ATM can be added at no additional charge with the same turnaround time.

**Add-on CHEK2 Gene:**

CHEK2

CHEK2 can be added at no additional charge with the same turnaround time.

ORDER

Search

## RESOURCES

### Clinical Resources

- Genes and associated cancers chart
- Genetics resource hub
- Hereditary cancer gene list
- Hereditary cancer risks and references chart
- Invitae brochure

### Patient Resources

- Patient guide: Genetic testing for hereditary cancer
- Patient guide: Genetic testing simplified
- Patient guide: Hereditary breast cancer
- Patient guide: Hereditary colorectal cancer
- Patient guide: Hereditary gynecologic cancers

### Test Information

- Forms page
- Specimen requirements page

[Request a sample kit](#)

[Contact us](#)

# Transparent pricing, ethical billing

Invitae's mission is to make high-quality genetic testing affordable and accessible to everyone. We believe in ethical and transparent billing. To assist you through this process, we offer multiple billing options and have an exceptional [Client Services](#) team ready to work with you.



Panels & genes

[View](#)



Exome

[View](#)

## Comprehensive panel & single gene testing

Within a single [clinical area](#), you can select a curated panel, combine multiple panels, or customize your own test for each patient—all for the same price. If you don't get the answers you need from the initial test, you can [add additional genes](#) within the same clinical area within 90 days for no additional charge.

In addition, Invitae testing includes [Clinical Consult Services](#) to help identify the right test and clarify results (at no additional charge), [targeted follow-up](#) for family members at no additional charge within 90 days, and [VUS resolution](#) to clarify results.

▷ [Patient pay](#)

▷ [Insurance & institutional billing](#)

▷ [Medicare](#)

▷ [Patient Assistance Program](#)

## Transparent pricing. Ethical billing.

- Panel testing that lets you take cost out of the equation with no explanation of benefits >\$1500 ever
- [Comprehensive exome testing now available](#)

PANELS

**\$250**  
PATIENT PAY



**\$1500**  
LIST PRICE



# ご清聴ありがとうございました。

