

表3 家族性腫瘍症候群と生殖細胞系列変異

臓器	症候群名	原因遺伝子	機能	発生する主な腫瘍	遺伝形式
多臓器	Li-Farumeni 症候群	<i>TP53</i>	細胞周期制御・DNA修復 (DSBR)	乳がん, 骨肉腫, 白血病, 脳腫瘍	AD
	末梢血管拡張性運動失調症	<i>ATM</i>	DNA 修復 (DSBR)	乳がん, 白血病, リンパ腫	AR
	Bloom 症候群	<i>BOM</i>	DNA 修復 (Helicase)*	大腸がん, 腎細胞がん, 骨肉腫	AR
眼	家族性網膜芽細胞腫	<i>RB</i>	細胞周期制御	網膜芽細胞腫, 骨肉腫	AD
神経	神経線維腫症 1 型	<i>NF1</i>	RAS 不活性化	神経鞘腫, 神経膠腫	AD
	神経線維腫症 2 型	<i>NF2</i>	RAS 不活性化	髄膜腫	AD
消化器	Lynch 症候群	<i>MSH2, MSH6, PMS2, MLH1</i>	DNA 修復 (MMR)	大腸がん, 子宮内膜がん, 卵巣がん, 胃がん, 尿管がん, 胆道がん	AD
	家族性大腸腺腫症	<i>APC</i>	転写制御	大腸がん, 甲状腺がん, 脳腫瘍	AD
	Peutz-Jeger 症候群	<i>LKB1 (STK11)</i>	セリンスレオニンキナーゼ	大腸過誤腫, 大腸がん	AD
乳腺	遺伝性乳がん卵巣がん	<i>BRCA1, BRCA2</i>	DNA 修復 (DSBR)	乳がん, 卵巣がん, 前立腺がん	AD
	Cowden 症候群	<i>PTEN</i>	PI3 キナーゼ制御	乳がん, 甲状腺がん, 子宮内膜がん	AD
皮膚	Gorlin 症候群	<i>PTCH</i>	ソニックヘッジホッグ	基底細胞がん, 髄芽腫	AD
	遺伝性黒色腫	<i>p16/INK4A</i>	細胞周期制御	悪性黒色腫, 脾がん	AD
	色素性乾皮症	<i>XP</i>	DNA 修復 (NER)	基底細胞がん, 黒色腫	AR
内分泌	多発性神経内分泌腫瘍 1 型	<i>MEN1</i>	転写制御・DNA 修復	下垂体腫瘍, 膵島腫瘍	AD
	多発性神経内分泌腫瘍 2 型	<i>RET</i>	チロシンキナーゼ	甲状腺髄様がん, 副甲状腺腫	AD
泌尿器	von Hippel-Lindau 病	<i>VHL</i>	タンパク質分解	腎細胞がん, 小脳血管芽腫	AD
	Wilms 腫瘍	<i>WT1</i>	転写制御	腎細胞がん	
血液	Fanconi 貧血	<i>FANCA</i>	DNA 修復 (DSBR)	骨髄異形成症候群, 白血病, 肝がん	AR

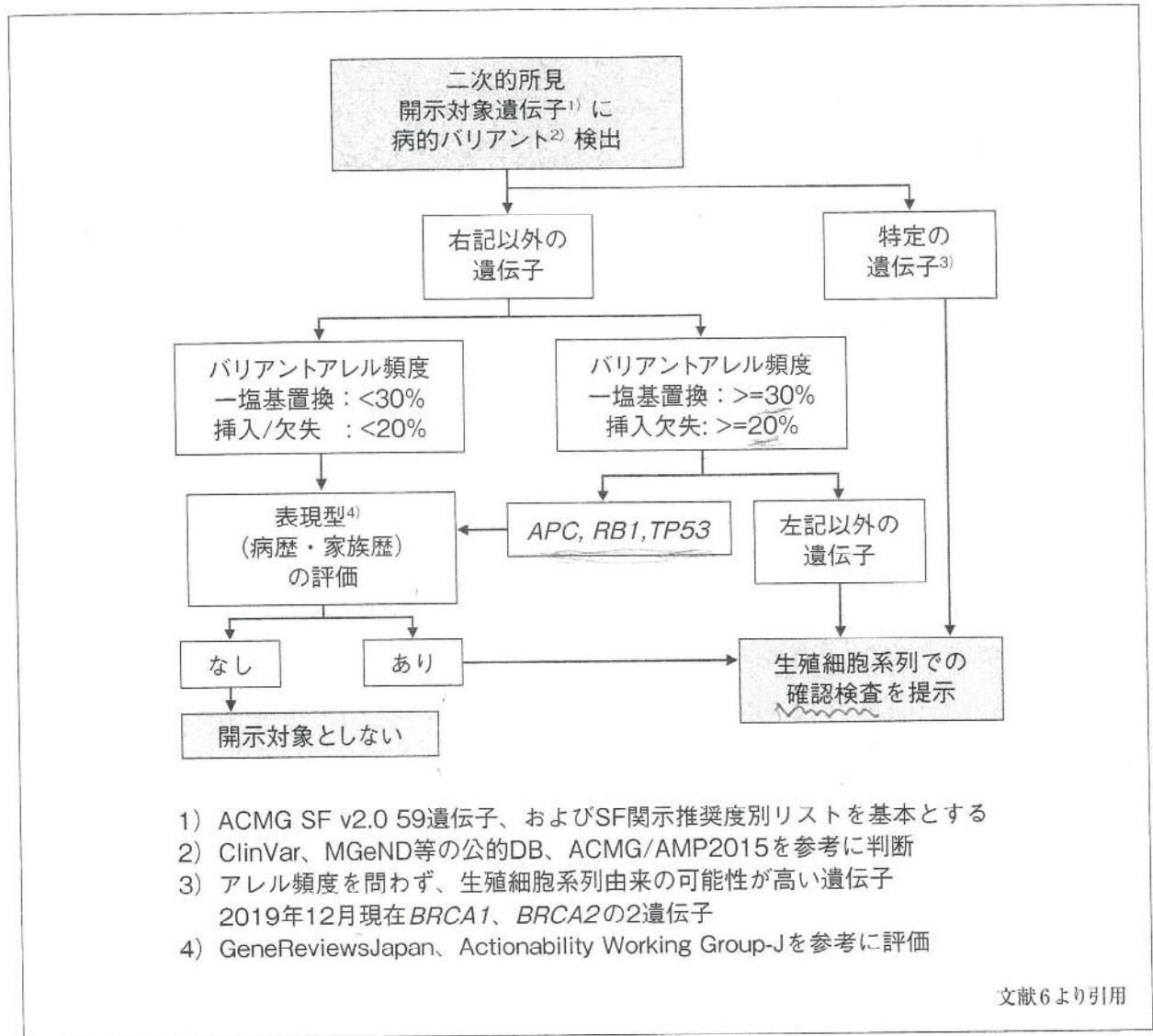


図4 腫瘍細胞のみを対象としたがん遺伝子パネル検査における二次的所見の生殖細胞系
列確認検査運用指針例⁶⁾

Box 1. Recommendations for genes to be included for germline-focussed analysis and triggering of germline sample laboratory confirmation

	Any tumour type	Associated tumour type only
Tumour arising any age	<i>BRCA1</i>	<i>FLCN</i>
	<i>RAD51C</i>	<i>FH</i>
	<i>BRCA2</i>	<i>RAD51D</i>
	<i>BRIP1</i>	<i>RET</i>
	<i>MLH1</i>	<i>SDHA</i>
	<i>MSH2</i>	<i>SDHAF2</i>
	<i>MSH6</i>	<i>SDHB</i>
	<i>PALB2</i>	<i>SDHC</i>
	<i>PMS2</i>	<i>SDHD</i>
	<i>VHL</i> ^a	<i>TSC2</i>
		<i>MUTYH</i> ^b
Tumour arising age <30 only	<i>RB1</i>	<i>TP53</i> ^c
	<i>APC</i>	<i>NF1</i>

^aRenal tumours to be excluded.

^b*MUTYH* should be included for germline-focussed tumour analysis but reporting and germline follow-up testing should only be performed on detection of two pathogenic variants.

^cBrain tumours to be excluded.

結局ESMOのこのグループでは上記の27遺伝子を注意すべき遺伝子異常としてあげています。絞り込んだ根拠はdiscussionのパートに書かれているとおり、これに含まれていないものは組織DNAで検出されても生殖細胞系列変異である可能性が高くないためとされています。ACMGの遺伝子リストに掲載されているのが59遺伝子ですから、それよりも大幅に絞り込まれていると言えますね。

ちなみにRB1、APC、TP53、NF1は30歳以下のみで考慮することになっており(ただしTP53は脳腫瘍については年齢制限なし)、極めて検出される頻度の高いTP53が年齢制限が付いているのはエキスパートパネルの議論が進みそうです。

そして、ここまでの議論を経て下記のような推奨を出すに至っているというわけです。

ACMG, I, 2013,
II, 2016.

24 疾患
52 遺伝子

表4 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_20191210)

Potentially Actionable SF Gene List			NCC Oncopanel		Foundation One CDx	開示推奨度	T-only panel における Germline test の必要性
Gene	Major Phenotype	備考	tumor	germline	tumor	注1	注2
APC	FAP		○	○	○	AAA	△
ATM	Breast Ca		○		○	A	◎
BAP1	Malignant Mesothelioma etc.		○		○	B	
BMPR1A	Juvenile Polyposis					AA	
BRCA1	HBOC		○	○	○	AAA	◎
BRCA2	HBOC		○	○	○	AAA	◎
BRIP1	Ovarian Ca				○	A	◎
CDH1	Diffuse Gastric Ca				○	AA	○
CDK4	Melanoma		○		○	B	○
CDKN2A	Melanoma/Pancreatic Ca		○		○	A	○
CHEK2	Breast Ca		○		○	A	○
EPCAM	Lynch	Deletion				AA	
FH	Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Ca				○	B	○
FLCN	Birt-Hogg-Dube syndrome				○	B	○
MAX	HPPS					B	
MEN1	MEN1				○	AAA	○
MET	GIST		○		○	B	
MLH1	Lynch		○	○	○	AAA	◎
MSH2	Lynch		○	○	○	AAA	◎
MSH6	Lynch				○	AAA	◎
MUTYH	MAP	Biallelic			○	AA	◎
NBN	Breast Ca				○	A	
NF1	NF1		○		○	A	△
NF2	NF2				○	AA	○
PALB2	Breast Ca		○		○	AA	◎
PMS2	Lynch				○	AAA	◎
POLD1	Colon Ca		○		○	B	
POLE	Colon Ca		○		○	B	○
POT1	Malignant Melanoma					B	
PTEN	PTEN hamartoma		○	○	○	AA	△
RAD51C	Ovarian Ca		○		○	A	◎
RAD51D	Ovarian Ca				○	A	◎
RB1	Retinoblastoma		○	○	○	AAA	△
RET	MEN2		○	○	○	AAA	◎
SDHA	HPPS				○	A	
SDHAF2	HPPS				○	AA	◎
SDHB	HPPS				○	AA	◎
SDHC	HPPS				○	AA	◎
SDHD	HPPS				○	AA	◎
SMAD3	Loeys-Dietz	non-tumor				A	
SMAD4	Juvenile Polyposis		○	○	○	AA	○
STK11	Peutz-Jeghers		○	○	○	AA	△
TERF2IP						B	
TERT	Acute Myeloid Leukemia					B	
TGFBR1	Loeys-Dietz	non-tumor				A	
TGFBR2	Loeys-Dietz	non-tumor			○	A	
TMEM127	Pheochromocytoma					B	
TP53	Li-Fraumeni		○	○	○	AA	△
TSC1	Tuberous Sclerosis		○	○	○	AA	○
TSC2	Tuberous Sclerosis				○	AA	◎
VHL	VHL		○	○	○	AAA	◎
WT1	WT1-related Wilms				○	AA	○

(注1) 二次的所見が明らかになった際の開示推奨度

Grade (開示推奨度)	説明
AAA	・我国で変異キャリアに対する診療方針のガイドラインが存在する(ミニマムリスト 2019.1.21版のもの)
AA	・ACMG59 遺伝子 (ACMG SF v2) で遺伝性腫瘍原因遺伝子 ・NCCN ガイドラインのうち、下記の主要論文で一致して開示推奨されているもの
A	・NCCN ガイドラインの内、下記の主要論文での開示推奨が一致していないもの ・下記の主要論文で一致して強い開示推奨あるもの ・ACMG59 遺伝子 (ACMG SF v2) で遺伝性腫瘍以外の原因遺伝子
B	・一論文でのみ開示推奨のあるもの

- 1) Guidelines for reporting secondary findings of genome sequencing in cancer genes: the SFMPP recommendations. Pujol P, Vande Perre P, Faivre L, et al. Eur J Hum Genet. 26(12):1732-1742 (2018).
- 2) When Should Tumor Genomic Profiling Prompt Consideration of Germline Testing? DeLeonardis K, Hogan L, Cannistra SA, et al. J Oncol Pract 15:465-473 (2019) Table 2. Established Cancer Susceptibility Gene and Primary Associated Cancer Risks.
- 3) Germline-Focused Analysis of Tumour-Only Sequencing: Recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. Mandelker D, Donoghue MTA, Talukdar S, et al. Ann Oncol. 30(8):1221-1231 (2019)
- 4) Tumor-Based Genetic Testing and Familial Cancer Risk. Forman A and Sotelo J. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019 Sep 30. pii: a036590. doi: 10.1101/cshperspect.a036590. [Epub ahead of print] Table 4. Hereditary cancer risk gene e and screening implications.

(注2) T-only panel で germline mutation を疑った検査をするか?

Grade	説明	根拠
◎	必ず疑って検査する	下記のいずれかの主要論文で無条件で推奨されている
○	できるだけ検査する	下記のいずれかの主要論文で、条件付きで推奨されている
記載なし	可能なら検査する	
△	臨床的に強く疑われ、特別な場合だけ検査する	臨床的に疑わしい場合のみ(むしろ、積極的に検査しない方向) P53、APC など

- 1) Germline-Focused Analysis of Tumour-Only Sequencing: Recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. Mandelker D, Donoghue MTA, et al. Ann Oncol. 2019 May 3. pii: mdz136. doi: 10.1093/annonc/mdz136. <https://academic.oup.com/annonc/article/30/8/1221/5485244>
- 2) Identification and Confirmation of Potentially Actionable Germline Mutations in Tumor-Only Genomic Sequencing. Clark DF, Maxwell KN, Powers J, et al. JCO Precision Oncol DOI <https://doi.org/10.1200/PO.19.00076>
Table 1. Genes Evaluated for inclusion in the Somatic Referral Pipeline.
- 3) Tumor-Based Genetic Testing and Familial Cancer Risk. Forman A and Sotelo J. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019 Sep 30. pii: a036590. doi: 10.1101/cshperspect.a036590. [Epub ahead of print]

<注意事項>

- ・本リストは「ミニマムリスト」(がん遺伝子パネル検査 二次的所見 患者開示 Grade1 ミニマムリスト案 (Ver1.2_20190121) <https://www.amed.go.jp/content/000045428.pdf>) の改訂版である。
- ・シングルサイト検査が外注検査として実施できることが大前提であり、本リストの遺伝子はそれが確認されている。
- ・「ミニマムリスト」作成時(2019年1月21日)は、シングルサイト検査を外注検査として実施できるものが

極めて限られていたが、現時点では大半のものが実施可能となっており、大きく状況が変化している。

- ・現在、NCC オンコパネルにおいては、ACMG59 遺伝子以外の germline (末梢血検体) の結果は返却されない。ACMG59 遺伝子以外の結果は、(腫瘍検体) — (末梢血検体) との差で表示されるため、germline のバリエントは存在してもマスクされ、疑うこともできなくなる場合が多い。ただし、今後結果レポートの様式が変わる可能性はある。
- ・実際に開示するかどうかやその際の留意点等は、エキスパートパネルで十分検討される必要がある。

AMED ゲノム創薬基盤推進研究事業 ゲノム情報患者還元課題

「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」研究班

研究代表者 京都大学大学院医学研究科 小杉眞司

(小名 徹・有田美和・野口恵美子)

文献

- 1) ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言 その2：次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針 (改定版) 20191212
<https://www.amed.go.jp/content/000056786.pdf>
- 2) 日本医学会. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン, 2011 <http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>
- 3) Sarah S. Kalia ScM, Adelman K, et al. 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. 2016, Genet Med advance online publication, November 17, doi:10.1038/gim.2016.190
- 4) 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_20191210)
<https://www.amed.go.jp/content/000056448.pdf>
- 5) 一般社団法人日本人類遺伝学会. 次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝学的検査に関する提言
- 6) ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言 その1：がん遺伝子パネル検査を中心に (改定第2版) 20191211

シングルサイト (血縁者向け・PGPV)

シングルサイトとは

シングルサイトには2つの目的があります。

①血縁者診断

既に家系内に生殖細胞系列の病的バリエーションが同定されているがん発症者（発端者）がいる場合、その方の血縁者に同じ病的バリエーションがあるかどうかを調べる検査

②がん遺伝子パネル検査でのGermline findingsの確認検査

がん遺伝子パネル検査などで見つかった、生殖細胞系列由来であることが推定される病的バリエーション（PGPV：presumed germline pathogenic variant）を確定する検査

シングルサイト依頼時の留意事項

①血縁者診断

発端者の検査を、

1) 当社で実施の場合：

報告書に記載の報告書番号をお知らせください。

2) 他社で実施の場合：

アッセイ名称、バリエーション名（c.から始まるHGVSバリエーション名）およびRefSeq ID*（NM_から始まる番号）をお知らせください。

（可能であれば個人情報をマスクした状態で報告書のコピーを添付ください。）

②がん遺伝子パネル検査でのGermline findingsの確認検査

がん遺伝子パネル検査のアッセイ名称、バリエーション名（c.から始まるHGVSバリエーション名）およびRefSeq ID*（NM_から始まる番号）をお知らせください。

（可能であれば個人情報をマスクした状態で報告書のコピーを添付ください。）

*RefSeq IDを記入いただく理由

遺伝子の多くは複数のトランスクリプトに転写されており、バリエーション名が同じであっても、参照しているトランスクリプト（RefSeq ID）が異なると、検査を依頼されているバリエーションと解析しているバリエーションのゲノム上の位置が異なることがあります。

受託要件

当社にて遺伝学的検査を受託するにあたっては、【受託実施指針】に従い、「体制確認書」の提出をお願いしています。

シングルサイトの概要

検査項目	検体量（末梢血）***	保存条件	所要日数****	検査方法
シングルサイト 1サイト**	全血2ml	冷蔵	14～15日	サンガー法またはMLPA法
シングルサイト 2サイト**	全血2ml	冷蔵	14～15日	サンガー法またはMLPA法
シングルサイト 3サイト**	全血2ml	冷蔵	14～15日	サンガー法またはMLPA法

**（サイト）とはご依頼いただくバリエーションの個数を示しています。

***EDTA 2NaまたはEDTA 2Kによる採血をお願いします。

****所要日数は、検体を受領した翌日を起算日として祝日を除いた日数です。

解析対象遺伝子について

解析対象遺伝子は下記リストをご参照ください

シングルサイト受託可能検査項目一覧

No	遺伝子	リスクが上昇する疾患	解析方法		小杉班開示推奨度
			サンガー法	MLPA法	
1	BRCA1	遺伝性乳がん卵巣がん症候群	○	○	AAA
2	BRCA2	遺伝性乳がん卵巣がん症候群	○	○	AAA
3	MLH1	リンチ症候群	○	○	AAA
4	MSH2	リンチ症候群	○	○	AAA
5	MSH6	リンチ症候群	○	—	AAA
6	PMS2	リンチ症候群	○	—	AAA
7	EPCAM	リンチ症候群	—	○	AA
8	APC	家族性大腸腺腫症	○	○	AAA
9	PTEN	カウデン症候群（PTEN過誤腫症候群）	○	○	AAA
10	TP53	リ・フラウメニ症候群	○	○	AAA
11	MLIVL	MLIVL開示可能遺伝子	○	○	AA

一法

13	<i>MEN1</i>	多発性内分泌腫瘍症1型	○	○	AAA
14	<i>RET</i>	多発性内分泌腫瘍症2型	○	—	AAA
15	<i>CDKN2A</i>	膵臓がん・悪性黒色腫症候群	○	○	A
16	<i>CDK4</i>	膵臓がん・悪性黒色腫症候群	○	○	B
17	<i>STK11</i>	ポイツ・ジェガーズ症候群	○	○	AAA
18	<i>CDH1</i>	遺伝性びまん性胃がん	○	○	AA
19	<i>BMPR1A</i>	若年性ポリポーシス症候群	○	○	AAA
20	<i>SMAD4</i>	若年性ポリポーシス症候群	○	○	AAA
21	<i>PALB2</i>	がん素因症候群 (乳がん・卵巣がん・膵臓がん・胃がん)	○	○	AA
22	<i>CHEK2</i>	がん素因症候群 (乳がん・卵巣がん・大腸がん)	○	○	A
23	<i>ATM</i>	がん素因症候群 (乳がん・卵巣がん・膵臓がん・前立腺がん)	○	○	A
24	<i>NBN</i>	がん素因症候群 (乳がん・卵巣がん・前立腺がん)	○	○	A
25	<i>BARD1</i>	がん素因症候群 (乳がん・卵巣がん)	○	○	B
26	<i>BRIP1</i>	がん素因症候群 (乳がん・卵巣がん)	○	○	A
27	<i>RAD51C</i>	がん素因症候群 (乳がん・卵巣がん)	○	○	A
28	<i>RAD51D</i>	がん素因症候群 (乳がん・卵巣がん)	○	○	A
29	<i>POLD1</i>	ポリメラーゼ校正関連ポリポーシス	○	—	A
30	<i>POLE</i>	ポリメラーゼ校正関連ポリポーシス	○	—	A
31	<i>NF2</i>	神経線維腫症2型	○	—	AA
32	<i>TSC1</i>	結節性硬化症	○	—	AA
33	<i>TSC2</i>	結節性硬化症	○	—	AA

一法

35	<i>NF1</i>	神経線維腫症1型	○	—	AA
36	<i>BAP1</i>	BAP1腫瘍素因症候群	○	—	B
37	<i>FH</i>	遺伝性平滑筋腫症-腎細胞がん症候群	○	—	B
38	<i>FLCN</i>	バート・ホッグ・デュベ症候群	○	—	B
39	<i>MET</i>	遺伝性乳頭状腎細胞がん	○	—	B
40	<i>POT1</i>	悪性黒色腫	○	—	B
41	<i>TERF2IP</i>	悪性黒色腫	○	—	B
42	<i>TERT</i>	遺伝性骨髄不全症候群	○	—	B
43	<i>SMARCB1</i>	ラブドイド腫瘍症候群	○	—	B
44	<i>VHL</i>	フォン・ヒッペル・リンドウ病	○	—	AAA
45	<i>MAX</i>	遺伝性褐色細胞腫・パラガングリオーマ症候群	○	—	AA
46	<i>SDHA</i>	遺伝性褐色細胞腫・パラガングリオーマ症候群	○	—	A
47	<i>SDHB</i>	遺伝性褐色細胞腫・パラガングリオーマ症候群	○	—	AA
48	<i>SDHC</i>	遺伝性褐色細胞腫・パラガングリオーマ症候群	○	—	AA
49	<i>SDHD</i>	遺伝性褐色細胞腫・パラガングリオーマ症候群	○	—	AA
50	<i>SDHAF2</i>	遺伝性褐色細胞腫・パラガングリオーマ症候群	○	—	AA
51	<i>TMEM127</i>	褐色細胞腫	○	—	AA
52	<i>SMAD3</i>	ロイス・ディーツ症候群	○	—	A
53	<i>TGFBR1</i>	ロイス・ディーツ症候群	○	—	A
54	<i>TGFBR2</i>	ロイス・ディーツ症候群	○	—	A
55	<i>HNF1A</i>	若年発症成人型糖尿病(MODY3)	○	—	A