

mut<sup>Y</sup> homologues DNA 除去修復遺伝子

表3 代表的な遺伝性腫瘍と原因遺伝子

疾患名	原因遺伝子	遺伝形式*	主な腫瘍
遺伝性乳がん卵巣がん症候群	<i>BRCA1, BRCA2</i>	AD	乳がん, 卵巣がん, 前立腺がん, 膵がん
Lynch 症候群	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, (EPCAM)</i>	AD	大腸がん, 子宮体がん, 卵巣がん, 胃がん, 小腸がん, 腎盂・尿管がんなど
Li-Fraumeni 症候群	<i>TP53</i>	AD	骨肉腫, 横紋筋肉腫, 乳がん, 白血病, 脳腫瘍, 副腎皮質がんなど
遺伝性網膜芽細胞腫	<i>RB1</i>	AD	網膜芽細胞腫, 肉腫
Cowden 症候群	<i>PTEN</i>	AD	乳がん, 甲状腺がん, 子宮内膜がん, 消化管過誤腫, 粘膜皮膚病変など
家族性大腸腺腫症	<i>APC</i>	AD	大腸がん, 胃がん, 胃底腺ポリポース, 十二指腸乳頭がん, デスマイド腫瘍
MAD: MUTYH 関連ポリポース	<i>MUTYH</i>	AR	大腸がん
Peutz-Jeghers 症候群	<i>STK11</i>	AD	消化管過誤腫性ポリープ, 乳がん, 大腸がん, 子宮頸がんなど
若年性ポリポース	<i>BMPR1A, SMAD4</i>	AD	消化管過誤腫性ポリープ, 大腸がん
von Hippel-Lindau 病	<i>VHL</i>	AD	血管芽腫, 腎がん, 褐色細胞腫など
多発性内分泌腫瘍症 1 型	<i>MEN1</i>	AD	副甲状腺腫, 膵消化管神経内分泌腫瘍, 下垂体腺腫, 副腎皮質腫瘍, 胸腺腫など
多発性内分泌腫瘍症 2 型	<i>RET</i>	AD	甲状腺髄様がん, 副甲状腺腫, 褐色細胞腫, 粘膜神経腫など
遺伝性びまん性胃がん	<i>CDH1</i>	AD	胃がん, 乳がん(小葉がん)

AD: autosomal dominant(常染色体優性遺伝), AR: autosomal recessive(常染色体劣性遺伝).

表2 ACMG SF v2.0における返却すべき二次的所見のミニマムリスト

疾患名	遺伝子	疾患名	遺伝子
遺伝性乳がん卵巣がん症候群	BRCA1, BRCA2	Peutz-Jeghers 症候群	STK11
Lynch 症候群	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	悪性高熱症	RYR1, CACNA1S
結節性硬化症	TSC1, TSC2	Li-Fraumeni 症候群	TP53
若年性ポリポーシス	SMAD4, BMPR1A	カテコラミン誘発	RYR2
家族性大腸腺腫症	APC	多発性心室頻拍	
MYH 関連ポリポーシス	MUTYH	Wilson 病	ATP7B
Cowden 症候群	PTEN	WT1 関連 Wilms 腫瘍	WT1
von Hippel-Lindau 病	VHL	神経線維腫症 2 型	NF2
多発性内分泌腫瘍症 1 型	MEN1	網膜芽細胞腫	RB1
多発性内分泌腫瘍症 2 型	RET	OTC 欠損症	OTC
遺伝性バラングリオーマ	SDHB, SDHB, SDHD, SDHAF2	Ehlers-Danlos 症候群	COL3A1
Marfan 症候群	FBN1, TGFBR1, TGFBR2,	QT 延長症候群	KCNQ1, KCNH2, SCN5A
Loeys-Dietz 症候群	SMAD3, ACTA2, MYH11	肥大型心筋症	MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, TPM1, MYL3, ACTC1, PRKAG2, GLA, MYL2, LMNA
不整脈原性右室心筋症	PKP2, DSP, DSC2, TMEM43, DSG2		

(文献3)をもとに作成)

は、みつかったバリエーションのほとんどが生殖細胞系列由来のものではなく、95%以上ががん細胞だけに起こっているということが示されている。そのため、ESMOの提言では、30歳未満で診断されている場合に限り、生殖細胞系列を検討することが記載されている。また、アレル頻度のカットオフについても記載がある。一般的に生殖細胞系列由来のバリエーションはアレル頻度が50%前後と高い傾向にあるが、20~30%程度でも生殖細胞系列由来である場合があることが示されており、一塩基置換に関して30%をGFのカットオフとしている。

SFMPP (French Society of Predictive and Personalized Medicine)でも同様に開示対象遺伝子のリストがまとめられている。そこでは医学的介入の有効性などを加味し、遺伝子を3つのクラスに分類している<sup>8)</sup>。わが国においては、2019年にAMEDゲノム創薬基盤推進研究事業 A-②班 ゲノム情報患者還元課題一患者やその家族等に対して必要とされる説明事項や留意事項を明確化する課題「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」(研究代表者：小杉真司)において、「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関す

る提言<sup>2)</sup>が報告された。2020年には同提言において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が公開された。このリストでは、開示推奨度がエビデンスレベルや国内外のガイドラインの有無などからAAA, AA, A, Bに分類されている。また、生殖細胞系列由来の病的バリエーションを疑った場合に、生殖細胞系列の検査が必要かどうかについて◎, ○, △という分類がされており、より臨床現場で利用しやすくなった。この遺伝子リストでは、がん関連遺伝子だけで52遺伝子あり、「ACMG SF v2.0」<sup>3)</sup>よりも確実に対象遺伝子が多くなっている点に注目したい。対象遺伝子が検査前から明確である点や、みつかった遺伝情報を有効に活用するという点からも、「ACMG SF v2.0」<sup>3)</sup>だけでは対象遺伝子が不十分であり、その情報をいかに遺伝医療に生かすことができるかが今後の課題である。

「ACMG SF v2.0」<sup>3)</sup>には入っていない遺伝子で、その他の提言には入っている遺伝子のなかには、日本人におけるがん発症リスクや最適な医学的介入に関するエビデンスが少ないものもある点には注意が必要である。患者がどう考えるか、患者家族にどのような情報を残すことができるかということも適切に考えるうえでも、今後、遺伝カウンセリングの重要性がますます認識されることになると考えられる。