

ハイリスク女性に対するMRI検診 ——遺伝カウンセリングの立場から

四元 淳子 お茶の水女子大学基幹研究院自然科学系/
大学院人間文化創成科学研究科ライフサイエンス専攻遺伝カウンセリングコース

遺伝性乳がんの遺伝カウンセリングにおける情報提供の内容の変化は著しい。最近では、遺伝性腫瘍に対する新しい遺伝カウンセリングモデルについても活発に議論されており、より患者ごとに個別化した遺伝カウンセリングモデルの必要性が求められている^{1)~3)}。その理由の一つとして、次世代シーケンサー (next generation sequencing : NGS) による multi-gene test に代表される、新しい遺伝学的検査の登場がある。また、遺伝子検査の結果を基に、遺伝子ごとにどのような治療や予防、そしてサーベイランスを行っていくかのエビデンスや選択肢の充実も、この分野の変化を加速させている大きな要因である。本稿では、数あるオプションの中でも、すべての患者にとって大きな意味を持つ、遺伝的ハイリスク乳がんに対するサーベイランスの意義と動向についてまとめてみたい。

NGS と multi-gene test

ヒトのゲノムは約60億塩基対であり、ある遺伝性疾患の責任遺伝子を同定するということは、約60億塩基対の中から1塩基の病的変異をとらえるということの意味し、1999年当時の世界人口を60億人とすると、その中から一人の人物を特定することに相当する。このように、疾患の関連遺伝子一つを同定するためには、膨大な労力が必要だということが理解できる。

ヒトゲノムの初めての全体像のドラフトが発表されたのは、2003年である⁴⁾。当時の自動化サンガー法に用いられたキャピラリー・シーケンサーによる解析速度の向上は、その当時としては画期的な出来事であった。しかしながら、2005年になって、並列的に大量のDNA配列データを決定し、ヒトゲノム計画により得られたDNA配列データを利用して解析する、初のNGSが発表された。それ以来、相次いで異なった原理によるNGSが発表され、ますますその解析能力は向上した。最新のNGSの解析能力は、1回で1兆塩基対 (1 Tb) の解読が可能であるとされる。ヒトゲノムプロジェクト当時と比較すると、実に5万倍の解析量に向上したことになる。

NGSの登場により、臨床的な遺伝学的検査の様相も大きく変化しつつある。NGSを利用した遺伝性腫瘍に対する multi-gene test の臨床応用などはすでに開始され、全ゲノム解析 (whole

genome sequencing : WGS) による遺伝学的検査も、臨床の場面に導入され始めた。そして、遺伝子により生成されるタンパクのコード領域であるエクソームのすべてを網羅的に解析する全エクソーム解析 (whole exome sequencing)⁵⁾、細胞内の全転写産物 (RNA) を対象としたトランスクリプトーム解析、ゲノム配列のメチル化などのエピゲノム解析、さらに、WGSなど、目的と費用対効果を見据えたさまざまな解析戦略が構築されてきている。

遺伝的ハイリスク者の同定

家族集積性を持つアッシュケナージ家系において、BRCA1が単離されたのは1990年のことであった。その4年後にBRCA2が発見され、遺伝性乳がんに対する臨床的な遺伝子検査は、この2つの遺伝子を中心に広がっていった。それから約20年を経た現在では、BRCAに対するさまざまな研究結果が蓄積され、エビデンスに基づいた医療が展開されている。遺伝性の乳がんのハイリスク者をスクリーニングするために、さまざまな基準が存在する。よく知られているものとして、NCCN (National Comprehensive Cancer Network) のガイドライン⁶⁾があるが、それ以外にも“Ontario Family History Assessment Tool” (表1) や、“Referral Screening Tool” (表2) なども推奨レベルであると、米国保健福祉省のU.S. Preventive Services Task Force (以下、USPSTF)