

遺伝子検査をする前に必要なこと

BRCA検査における遺伝カウンセリングの役割について考える

がん・感染症センター都立駒込病院
遺伝子診療科 認定遺伝カウンセラー

井ノ口 卓彦



II-1 遺伝子診断・遺伝カウンセリング領域

遺伝

BQ

4

HBOC遺伝カウンセリングの役割と施行時期は？

ステートメント

HBOCの遺伝カウンセリングでは、正確な遺伝医学教育と情報提供を行い、適切な医学介入により本人および家系員のがん対策が可能な疾患であることを十分に理解してもらうことが重要である。

HBOCにおける遺伝カウンセリングは、次の場合に強く推奨される。

- 遺伝学的検査前後
- リスク低減手術の前後
- 家系員と情報共有する時

また、HBOCは長期にわたる医学的管理を要することから、遺伝カウンセリングも継続的に行うことが求められる。

I 背景

がん遺伝学の臨床は過去数年で大きく変化した。遺伝BQ3に述べられているように、コンパニオン診断やマルチ遺伝子パネル検査（multi-gene panel testing：MGP）、がんゲノム遺伝子パネル

- ① TOP
- ② 序
- ③ 作成メンバー
- ④ CQ毎のエビデンスの
確実性および推奨一覧
- ⑤ 本ガイドライン作成に
あたって（スコープ）
- ⑥ 本ガイドラインで
用いる用語の解説
- ⑦ 重要臨床課題・
診療アルゴリズム

I.総論

- ① 総論1. 遺伝性乳癌卵巣癌
（HBOC）の概要
- ② 総論2. 家族歴聴取と
家系図記載法

③ II.各論

- ④ II-1. 遺伝子診断・遺伝カ
ウンセリング領域
- ⑤ II-2. 乳癌領域

BRCA1/2遺伝子検査

- 2018年より保険収載されたBRCA1とBRCA2の生殖細胞系列の遺伝情報を調べる検査

従来 がんの一次・二次予防に活かすことが目的
 当院における検査実施数は年間10～20件程度

現在 一次・二次予防に加え、治療の選択や適応を調べることも目的
 当院における検査実施数は年間200件程度



検査前の遺伝カウンセリングに求められることは変化している
可能性がある

乳癌の診断



乳癌と診断されると意思決定をすることがたくさん
診断時点は遺伝カウンセリングの優先度が必ずしも高いとは限らない

遺伝のこと以外は、インフォームドコンセントとして説明される

インフォームドコンセントと遺伝カウンセリング

BRCA検査前はICの要素が強くなる

インフォームドコンセント

- 治療や検査を行う前に、医師（薬剤師、看護師）が患者に対して十分な説明を行い、患者の理解と同意を得るプロセス
- 患者の自己決定権を尊重し、治療の透明性と信頼を確保することが目的

遺伝カウンセリング

- 患者（クライアント）やその家族が遺伝性疾患に関する情報を理解し、リスクや選択肢について考え、話し合う支援を行うプロセス
- 主に遺伝的リスクの評価と、予防や治療の選択肢に関する意思決定を助けることが目的

遺伝子診療部門がないクリニック・病院でもできる



ICは医療者と患者の考える治療や
検査の目的をすり合わせる作業



検査の結果によって影響が変わる
価値観やバックグラウンドの差で
解釈が変わる

想定される意思決定に必要な説明内容（情報）

- HBOCについて
- 術式の選択に役立つ可能性がある
- 化学療法の実施が増える可能性がある
- 検査の方法と費用、所要時間について
- 受検のタイミングを選ぶことができることについて
- **乳癌以外の関連癌の対策について**
- **血縁者の健康管理にも関わる結果が得られること**
- **検査の限界について（他の遺伝子は調べないを含む）**

患者の状況に合わせて
遺伝カウンセリングを提供する必要がある



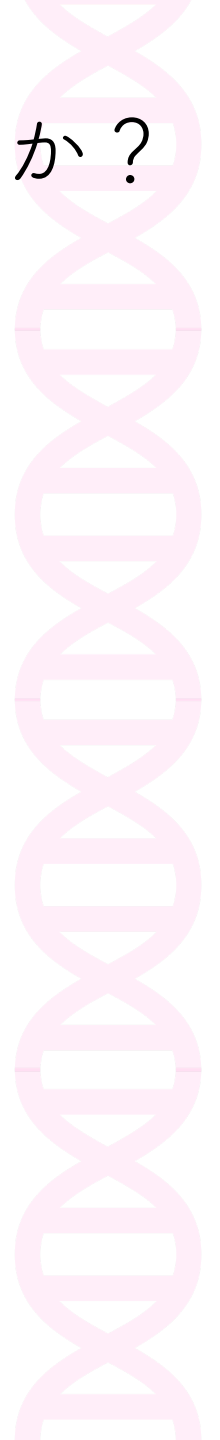
どのような患者にBRCA遺伝カウンセリングが必要か？

- 患者の希望がある場合
- BRCA1/2 遺伝子検査 陽性の患者
- BRCA1/2 遺伝子検査 VUSの患者
- 他の遺伝性腫瘍が疑われる患者

基本的には機関病院の役割だが、
円滑な連携を行うには、アセスメントと
情報提供のための知識も必要

どのような患者にBRCA遺伝カウンセリングが必要か？

- 患者の希望がある場合
- BRCA1/2 遺伝子検査 陽性の患者
- BRCA1/2 遺伝子検査 VUSの患者
- 他の遺伝性腫瘍が疑われる患者



生殖細胞系列の遺伝情報の持つ特殊性



不変性

一生涯変化しない情報である



予測性

将来起こりうることを予見しうる場合がある



共有性

個人的な情報であるとともに、血縁者の情報となりうる
保因者（未発症者）の同定や出生前診断に利用できる場合がある



あいまい性

不完全浸透、病的意義の判断が変わりうるなど、医学の進歩により
臨床的有用性が変わりうるといったあいまい性が内在する

遺伝情報を知るメリット

自身の健康管理・治療に活かせる可能性

- がんの早期発見
- がんの予防
- 治療の選択
- 人生設計に役立つ可能性

医学的にはメリットだらけ

- クライエントの選択肢を増やす
- 方針を示す



血縁者の健康管理に活かすことができる可能性

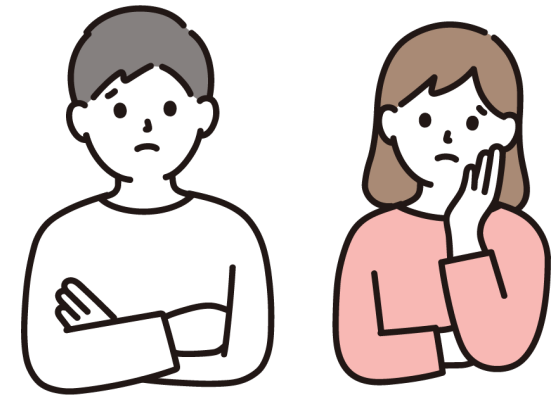
- 親・同胞（きょうだい）・こども は $1/2^*$ の確率で同じバリエーションを持つ

* 常染色体顕性（優性）遺伝形式の場合

遺伝情報を知るデメリット

デメリット＝心理的な負担の増大

- 自分や血縁者の将来や健康に関する不安の増大
- 人生設計に悪影響を与える可能性
- 血縁者に対する罪悪感
- 経済的な負担が増える可能性



遺伝に関する情報は正しく理解されていないことも多く

過剰な不安や勘違いを引き起こす可能性がある

遺伝カウンセリングをざっくり言うと・・・

正確な情報提供により
「こんなはずじゃなかった」を予防

遺伝医学に関連した
「こんなはずじゃなかった」
に対する援助

起きてしまった
「こんなはずじゃなかった」の援助

- 意思決定の内容は一様ではない
- クライアント自身が意思決定をする必要がある
- 意思決定にはそれまでの過程（プロセス）も重要である

リスク低減乳房切除術を
受けない



手術を受けることで
本人の目的は達成できるのか？

想定される意思決定に必要な情報

- HBOCにおける乳癌浸透率
- RRMの代替え手段は何か
- 手術のデメリット、ボディーイメージの変化について
- 術式や乳房再建方法について、費用について
- わずかではあるが乳癌発症の可能性は残ること
- 転移再発のリスクを下げるものではないこと

- 意思決定には正確な情報との他に、自分の意思決定を尊重してもらえ、何かあったときに相談ができる場所の提示といった心理的援助が必要
- 意思決定までのプロセスは本人の納得につながり、今後の診療や血縁者との情報共有にも影響しうる

どのような患者にBRCA遺伝カウンセリングが必要か？

- 患者の希望がある場合
- BRCA1/2 遺伝子検査 陽性の患者
- BRCA1/2 遺伝子検査 VUSの患者
- 他の遺伝性腫瘍が疑われる患者



遺伝変異（バリエーション）

バリエーション：

DNAの配列に大多数の方と比べて起きた違い



AUG CGC UAC UCA UAC UAC AUC AUU CCA AAA . . .

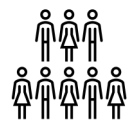


AUG CGC UAC UCA GAC UAC AUC AUU CCA AAA . . .

DNAは3塩基で一つのアミノ酸をコード

バリエーションがあるだけ病気に関連するものとは限らない

バリエーションを見つけてそれに対して解釈をつける必要がある



GUA UUA UAC GAU . . .

Val Leu Try Asp



GUA UUA CAC GAU . . .


Val Leu His Asp

バリエーションがあることでアミノ酸に変化が起あったとしても

遺伝子の機能に影響を与えるか解釈不能な場合がある

VUS (Variant of Unknown Significance)

Amendmentがくる場合もある

 **GENETIC RESULT: NEGATIVE - NO CLINICALLY SIGNIFICANT MUTATION IDENTIFIED**
Note: "CLINICALLY SIGNIFICANT," as defined in this report, is a genetic change that is associated with the potential to alter medical intervention.


TREATMENT IMPLICATIONS
Patients with breast, ovarian, pancreatic, or prostate cancer who do not have deleterious or suspected deleterious germline *BRCA1* or *BRCA2* mutations may not be eligible for treatment with Lynparza® (olaparib).

ADDITIONAL FINDINGS: VARIANT(S) OF UNCERTAIN SIGNIFICANCE (VUS) IDENTIFIED

GENE	VARIANT(S) OF UNCERTAIN SIGNIFICANCE	INTERPRETATION
<i>BRCA2</i>	[REDACTED]	UNCERTAIN CLINICAL SIGNIFICANCE

ADDITIONAL INFORMATION
Genes Analyzed: Unless otherwise noted sequencing and large rearrangement analyses were performed on the following genes: *BRCA1*, *BRCA2*
Intended Use: This device is used as an aid for detecting germline *BRCA1* or *BRCA2* gene mutations in genomic DNA extracted from

NOTE: This amended report reflects a change in the interpretation of this patient's test result. c.331_347delinsC (p.Asn111Leufs*5) in *BRCA2* was originally reported as a "genetic variant of uncertain significance" and has been reclassified to a clinically significant genetic variant, suspected deleterious. This amended report does not change the identification or interpretation of any other variant.

 **GENETIC RESULT: POSITIVE - CLINICALLY SIGNIFICANT MUTATION IDENTIFIED**
Note: "CLINICALLY SIGNIFICANT," as defined in this report, is a genetic change that is associated with the potential to alter medical intervention.

GENE	MUTATION	INTERPRETATION
<i>BRCA2</i>	[REDACTED]	SUSPECTED DELETERIOUS

TREATMENT IMPLICATIONS
Patients with breast, ovarian, pancreatic, or prostate cancer who have deleterious or suspected deleterious germline *BRCA1* or *BRCA2* mutations may be eligible for treatment with Lynparza® (olaparib). Patients with breast cancer who have deleterious or suspected deleterious germline *BRCA1* or *BRCA2* mutations may be eligible for treatment with Talzenna® (talazoparib tosilate).

ADDITIONAL FINDINGS: NO VARIANT(S) OF UNCERTAIN SIGNIFICANCE (VUS) IDENTIFIED

ADDITIONAL INFORMATION
Genes Analyzed: Unless otherwise noted sequencing and large rearrangement analyses were performed on the following genes:



VUSバリエーションの再評価

- VUSの結果が返ってきた時はデータベースおよび In Silico解析の結果をみて、ACMGの評価スケールと照らし合わせる
- カンファレンスで上記評価の共有と症例の既往歴・家族歴の見直しを行い対応について検討を行う

PVS
1 null variant (LOF)

PS
1 同じアミノ酸置換の報告 (両野)
2 de novo (両野確定)・家族歴なし
3 機能解析
4 少なくともOR >5.0

PM
1 hot spot/機能ドメイン
2 アレル頻度情報なし
3 trans (AS)
4 タンパク質長変化 (in-frame等)
5 前アミノ酸残基における置換の報告 (両野)
6 de novo (推定)

PP
1 分類解析
2 ミスセンスで benign
3 タンパク質機能解析
4 臨床症状や家族歴が特異的
5 エビデンス提供のない報告

Pathogenic Likely Pathogenic



PolyPhen-2 prediction of functional effects of human nsSNPs

Home About Help Downloads Batch query WHESs.db

PolyPhen-2 report for [redacted]

AA1	AA2	Description
Y	C	Canonical; RecName: Full=Breast cancer type 2 susceptibility protein; AltName: Full=Fanconi anemia group D1 protein; Length: 3418

PolyPhen-2 v2.2.3r406

This mutation is predicted to be **BENIGN** with a score of **0.003** (sensitivity: 0.98; specificity: 0.44)

This mutation is predicted to be **BENIGN** with a score of **0.002** (sensitivity: 0.99; specificity: 0.18)

Multiple sequence alignment UCSC MultiZ46Way GRCh37/hg19 (08-Oct-2009)

3D Visualization PDB/DSSP Snapshot 25-May-2021 (178229 Structures)

support: ivan.adzhubey Web design & development: biobyte solutions

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

Log in

dbSNP Short Genetic Variations

Search for terms Search
Examples: rs288, BRCA1 and more Advanced search

Welcome to the Reference SNP (rs) Report
All alleles are reported in the Forward orientation. Click on the Variant Details tab for details on Genomic Placement, Gene, and Amino Acid changes. HGVS names are in the HGVS tab.

Reference SNP (rs) Report

Download Facebook Twitter YouTube

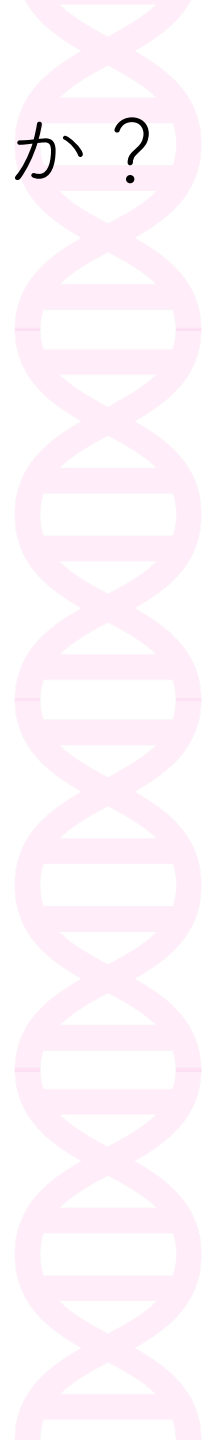
Current Build 156
Released September 21, 2022

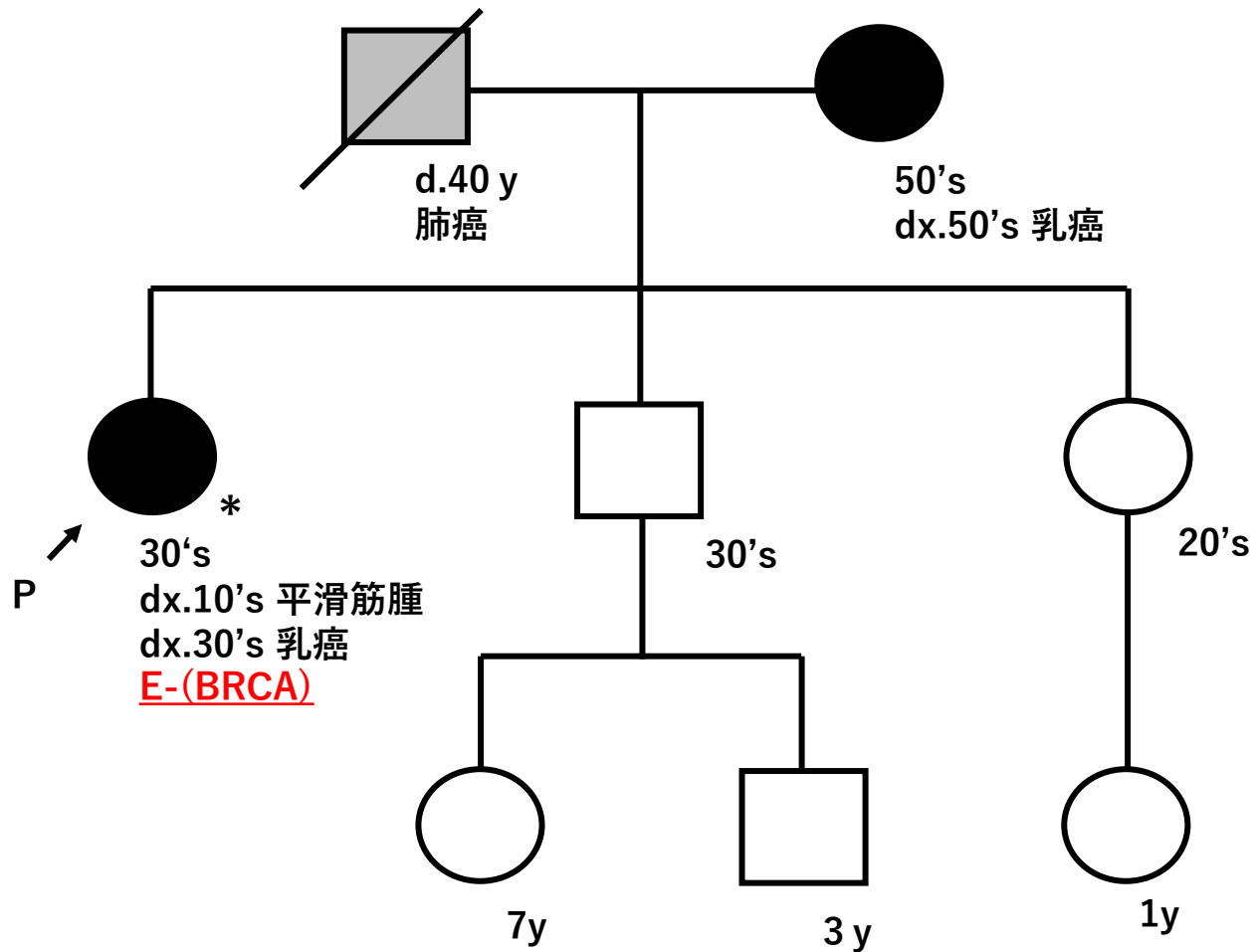
Organism	Homo sapiens	Clinical Significance	Not Reported in ClinVar
Position	chr13:3239319 (GRCh38.p14)	Gene : Consequence	BRCA2 : Missense Variant
Alleles	A>C / A>G / A>T	Publications	0 citations
Variation Type	SNV Single Nucleotide Variation	Genomic View	See rs on genome
Frequency	None		

Variant Details Clinical Significance HGVS Submissions History Publications Flanks

どのような患者にBRCA遺伝カウンセリングが必要か？

- 患者の希望がある場合
- BRCA1/2 遺伝子検査 陽性の患者
- BRCA1/2 遺伝子検査 VUSの患者
- 他の遺伝性腫瘍が疑われる患者





BRCA検査が陰性でも

他の遺伝性腫瘍の可能性は？

リー・フラウメニ症候群であれば
 放射線被ばくを最小限にすることが
 推奨される

Beyond BRCA ⇒ MGPT

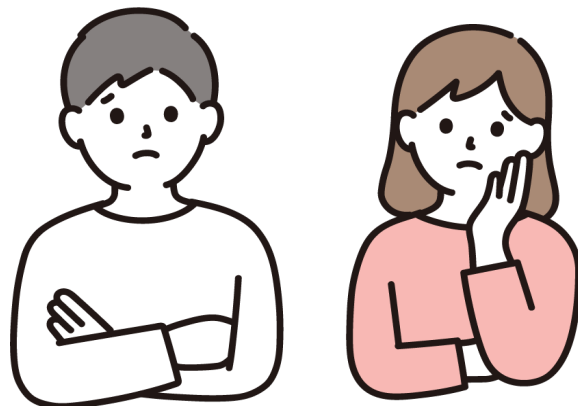
- ASCOやNCCNなどのガイドラインでは、Mulch Gene Panel Testing (MGPT) を行うことが、BRCA単独での検索よりも推奨度が高く設定されている
- 本邦においてもMGPTの保険収載実装に向けた取り組みが進んでいる

今後現在のBRCA検査のようにMGPTが一般検査として
実臨床で行われる可能性がある

今のうちから意識をしておくことは必要

ASCO : MGPTを実施していくうえでの推奨事項

1.家族歴の聴取	特に第二度近親者内の聴取
2.MGPTの選択	<p><i>BRCA1/2</i>,MMR関連遺伝子など推奨度の高い遺伝子と既往歴、家族歴から疑われる遺伝性腫瘍の責任遺伝子を含めるべき</p> <p>広範囲の遺伝子を調べる場合は臨床的有害生が排除されていることを確認すべきであり、また迅速に結果が知りたい場合には初めは遺伝子数の少ないMGPTから始め、範囲を拡大していく</p>
3.癌腫によって含める遺伝子の推奨度が変わる	<p>乳癌の場合</p> <p>強く推奨 【<i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i>, <i>PALB2</i> <i>CDH1</i>, <i>PTEN</i>, <i>STK11</i>, <i>TP53</i>】</p> <p>考慮する 【<i>ATM</i>, <i>BARD1</i>, <i>CHEK2</i>, <i>RAD51C</i>, <i>RAD51D</i>,<i>NF1</i>】</p>
4.CGPとの関係	<p>CGPの結果に関わらずMGPTの基準を満たせば実施するべきである</p> <p>CGPの結果二次的初見があった場合、表現型と照らし合わせて生殖細胞系列の遺伝情報の確認を行うべきである</p>

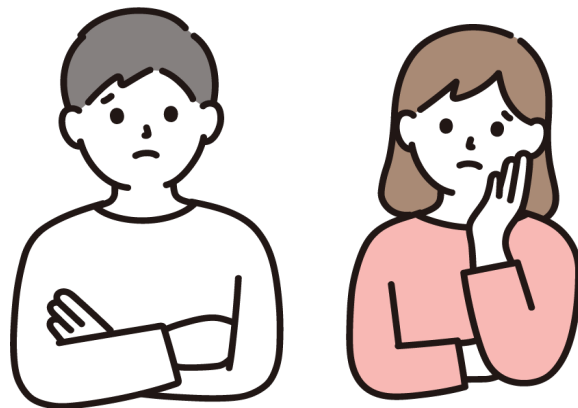


一次・二次予防に
関連した悩み

血縁者への対応

HBOCの診断で生じる悩み

他の遺伝性腫瘍の
可能性は？



妊孕性の温存

PGT-Mについて

女性の乳癌、卵巣癌以外
の対策について

一次・二次予防に
関連した悩み

血縁者への対応

RRM,RRSO後の
合併症・喪失感

新たな関連癌の発見

医学の進歩・対策の強化、予後改善によって
多様な悩みが生じるようになる

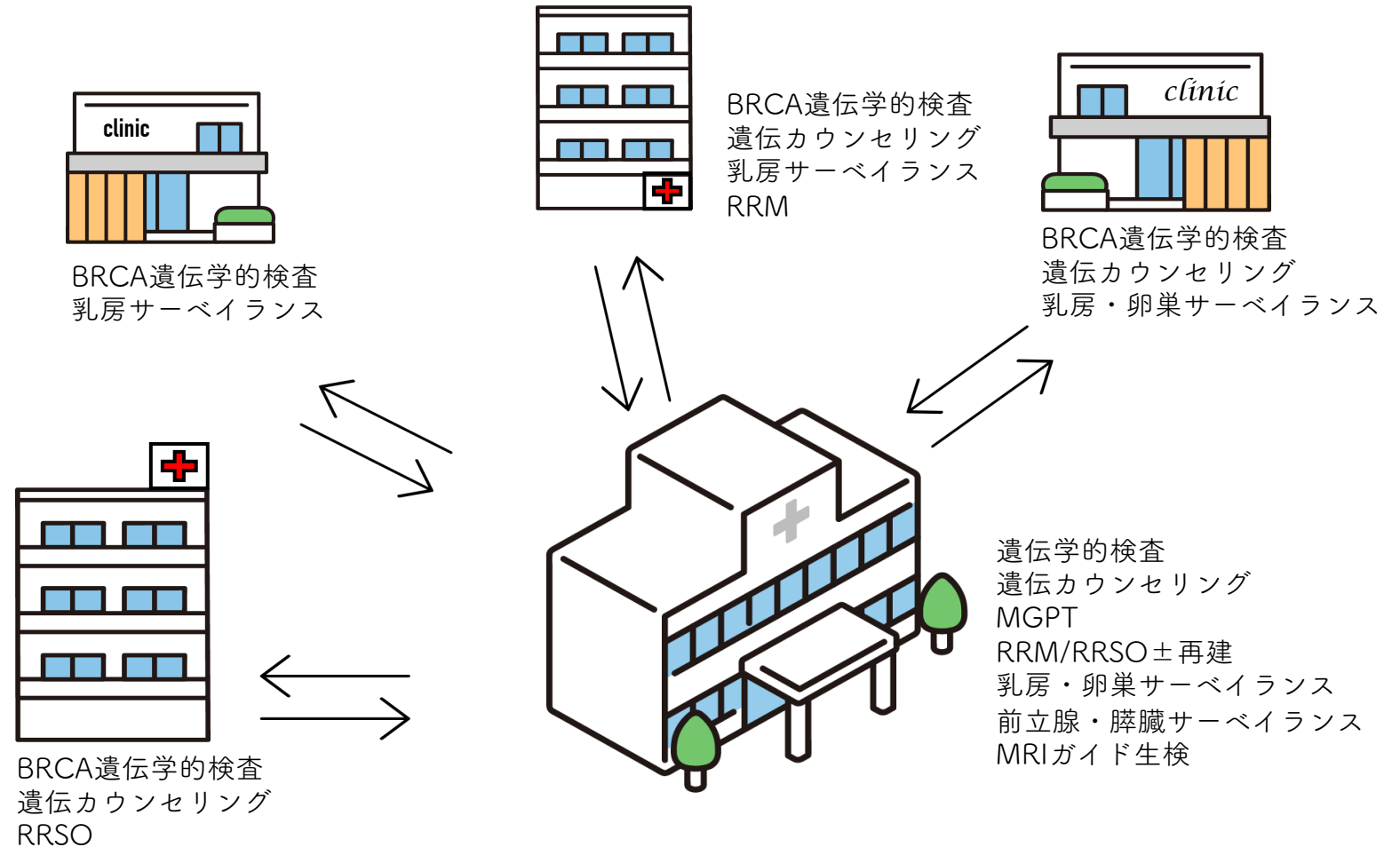
多施設連携が重要！

2023年度よりTBCでもHBOC診療に関わる連携の強化を行なっている

TBC理念

乳がんの診断・治療をおこなう
乳腺専門医のいるクリニック
と、
センター病院の安心な連携を
目指す研究会

HPより



『餅は餅屋』とありますが・・・

“餅”にもたくさん種類はある

一任は相手のやっていることが見えない弱点がある

それぞれの良さを知り、それを活かした連携がこれからは必要

『衆力効をなす』

TBCではこのような連携をめざしましょう！！

