オピニオン

次世代シークエンス解析で見つかる二次所見

関戸好孝*

難治がん患者に対し，がんゲノム医療中核拠点病院，がんゲノム医療拠点病院，かんゲノム医療連携病院で遺伝子パネル検査が行われている。FoundationOne®CDx がんゲノムプロファイルやOncoguide™NCC オンコパネルシステムといったキットを用いて，限られた数(それぞれ 324，124 遺伝子)のがん関連遺伝子の検査が行われる。新たな治療薬の適応や治験に紹介できる症例が見つかる場合もあるが，その頻度は低い。一方，がん細胞に生じた後天的な体細胞突然変異ではなく，生殖細胞系列の，すなわち先天性の遺伝子変異(バリアント)が見つかることもある。そこでは，当該患者のがんの原因である場合と，因果関係が認められない(分からない)場合がある。

現在，次世代シークエンスの技術革新と低コスト化により，全エクソーム，全ゲノム解析が研究レベルを超えて実臨床レベルで様々な疾病の診断や治療法の選択のために行われる時代になりつつある。以前の網羅的な遺伝子解析研究では，技術の不確実性等の理由で，患者に対して開示を行わない前提で同意を得ることが主流であった。しかし，検査精度の向上や遺伝子と疾患の因果関係の理解が深まり，患者が受診時に問題とする疾患の原因や治療に関連する遺伝子ばかりでなく，全く別の疾病の原因遺伝子異常の保因者，未発症者であることが確実に分かるようになった。いわゆる二次所見(secondary finding)問題である(＊偶発所見や二次所見と区別されたりすることもあるが，国内外でも定義が異なり，ここでは疾患に関わる遺伝子変異について論じる)。

どの二次所見を被検者にどう開示するかは非常に悩ましい問題である。最近，ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics：米国臨床遺伝・ゲノム学会)が，次世代シークエンスで得られた二次所見に関する遺伝子リスト第 3 版を発表した[1,2]。当学会からの 2013 年，2016 年に続く改訂版であり，第 2 版の 58 遺伝子から 73 遺伝子に増えている。ACMG では今後毎年遺伝子リストを更新して発表するようである。ACMG が遺伝子リストを公表する際に留意した点として，患者の過剰な負担を最小限に抑えつつ，予防法や治療法があるなどの患者に伝える点で意味のある遺伝子の最小リストを推奨すること，そして結果は医療機関・検査機関に伝えられ，そこで最終判断することを求めている。

考慮すべき 73 遺伝子は，4 つの疾患カテゴリーに分かれている。遺伝性腫瘍は 16 疾患で 28 遺伝子，心血管疾患は 9 疾患で 33 遺伝子，先天性代謝異常は 4 疾患で 4 遺伝子，その他 6 疾患で 8 遺伝子である。

筆者はがんゲノムが専門であるので，がんに関するリストの内容は納得のいくものであった。遺伝性乳がん卵巣がん症候群(HBOC)の *BRCA1*・*BRCA2* 遺伝子，リンチ症候群の 4 つの遺伝子は，第 1 版より入っている。HBOC では新たに *PALB2* も加えられた。

* Yoshitaka Sekido：愛知県がんセンター研究所
分子腫瘍学分野

以前から，がん以外の生殖細胞系列変異が二次所見として明らかになった場合，どの遺伝子を開示するべきか疑問を持っていた。極めて難治性の神経筋変性疾患の場合はどうするのか？ 本提言ではハンチントン舞踏病などの Triplet Repeat 病はリスト外とされていた。現在では治療法が望めないこともあり，個人的には納得のいくものであった。

心血管疾患では，致死性不整脈（突然死）を引き起こす先天性 QT 延長症候群（LQTS）やブルガダ症候群などの遺伝子が含まれていた。*LQT1, 2, 3* 遺伝子は既に日本でも保険診療で検査が可能であることを，本論文をきっかけに初めて知った。また，先天性の代謝異常症候群はどうか？ これも，米国の新生児マススクリーニングの現状を踏まえ，慎重に遺伝子の選択が行われている。例えば，遅発性に発症する疾患が存在し，早期診断が困難であることなどが判断の基準となっている。日本におけるマススクリーニングの現状に合わせて，考慮すべき遺伝子もあるのではないかと感じた。第 3 版では，ビオチニダーゼ欠損症の *BTD* 遺伝子が新たに加えられている。

その他の疾患で目を引いたのが，悪性高熱症の原因遺伝子（*RYR1*，*CACNA1S*）である。10 万人の全身麻酔で 1 名が発症し，従来は発症すればほとんど死亡していたが，特効薬の出現により最近の死亡率は 10% である。その保因者を同定して患者に開示することは，極めて重要であると感じた。

現在，わが国における遺伝子解析研究でも，こういった情報を患者・家族に開示する方向での試みが始まっている。しかし残念なことに，全国的ながん研究グループの研究ではがん遺伝子のみの開示に留まっている状況である。本来は，専門外の領域であってもそれを専門とする病院や学会，そして遺伝カウンセラーとの連携で，前向きに開示する方向を模索すべきではないかと考える。少なくとも次世代シークエンスで得られた二次所見の開示に関する，わが国にマッチした指針やガイドラインが欧米に遅れることなく，適宜公表・アップデートされることを期待する。

利益相反

本論文に関して，筆者が開示すべき利益相反はない。

文　献

1) Miller T, et al：ACMG STATEMENT：ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencings：a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genetics in Medicine 2021；23：1381-1390.
2) Correction to：Miller T et al：ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) Author links open overlay panel. Genetics in Medicine 2021；23：1582-1584.