

京都大学	博士 (医学)	氏名	仙田典子
論文題目	Optimization of prediction methods for risk assessment of pathogenic germline variants in the Japanese population (日本人における生殖細胞系列病的変異保有リスク予測の最適化)		
(論文内容の要旨)			
<p>乳癌罹患率は日本人女性の悪性腫瘍罹患率の中でも最も高くなお上昇傾向にある。原発性乳癌の 5%~10%は遺伝性乳癌と報告され、乳癌関連遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーション (Pathogenic Germline Variant: PGV) に起因する。なかでも <i>BRCA1/2</i> PGV の保有は手術療法の選択、PARP (poly ADP-ribose polymerase) 阻害剤などの薬剤選択に影響し、他癌のリスク低減にも関与する。したがって、乳癌患者の PGV を予測することは臨床的に重要であるが、PGV 保有の危険因子ならびに日本人集団におけるその予測手法についてはいまだ不明である。</p> <p>本研究では 2011 年 9 月~2016 年 10 月、京都大学医学部附属病院および関連 15 施設で研究同意を取得し、遺伝子解析を行った日本人女性の原発性乳癌患者 1,995 人を対象として、Tyrrer-Cuzick 乳癌リスク評価モデル (TC モデル) を用いて <i>BRCA1/2</i> PGV の予測性能を評価した。<i>BRCA1</i>、<i>BRCA2</i> PGV 保有割合はそれぞれ 0.75%、3.1%であった。<i>BRCA1/2</i> PGV の保有有無は、乳癌の若年発症 (≦45 歳)、第三度近親者内のがん家族歴の数、60 歳未満発症のトリプルネガティブ乳癌の既往、卵巣癌の既往、との間にそれぞれ有意な相関を認めた (P<0.0001)。また国際的ガイドラインの一つである NCCN (National Comprehensive Cancer Network) の臨床ガイドライン “Genetic/Familial High-risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic” の基準において、816 人 (40.9%) の乳癌患者がマルチジーンパネル検査を推奨する対象となった。<i>BRCA1/2</i> PGV 保有群と非保有群の識別に関して、NCCN 基準の感度は 71.3%、特異度は 60.7%を示した。TC モデルは <i>BRCA1/2</i> PGV の保有予測において良好な識別性を示した (ROC, 0.75 ; 95% confidence interval, 0.69-0.81)。さらに NCCN 基準に加えて、TC score が最適化された ≧0.16% の cut off 値をおいた TC モデルを適用すると、ハイリスクグループの予測精度が向上した (感度 : 79.2%、特異度 : 54.5%)。</p> <p>本研究は TC モデル、NCCN 基準が日本人女性乳癌患者の <i>BRCA1/2</i> PGV を良好に識別することを示した。また、これらのパラメーターとして用いられる病理学的リスク因子が <i>BRCA1/2</i> PGV と有意な相関を示すことを明らかにした。この結果は乳癌の診療において遺伝学的検査を推奨する対象の選択に役立ち、遺伝性乳癌診療の進展と研究の発展に寄与すると考えられる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

乳癌罹患率は日本人女性の悪性腫瘍罹患率の中でも最も高くなお上昇傾向にある。原発性乳癌の 5%~10%は遺伝性乳癌と報告され、乳癌関連遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーション (Pathogenic Germline Variant: PGV) に起因する。乳癌患者の PGV 保有の予測は臨床的に重要だが、日本人集団におけるその予測手法はいまだ不明である。

本研究は 2011 年 9 月~2016 年 10 月、京都大学医学部附属病院および関連 15 施設で研究同意を取得し、遺伝子解析を行った日本人女性原発性乳癌患者 1,995 人を対象とし、Tyrrer-Cuzick 乳癌リスク評価モデル (TC モデル) を用いて *BRCA1/2* PGV の予測性能を評価した。*BRCA1*、*BRCA2* PGV 保有割合は 0.75%、3.1%であった。*BRCA1/2* PGV 保有有無は、乳癌若年発症 (≦45 歳)、第三度近親者内のがん家族歴の数、60 歳未満発症のトリプルネガティブ乳癌、卵巣癌の既往、との間に有意な相関を認めた (P<0.0001)。また NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイドライン “Genetic/Familial High-risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic” の基準において、816 人 (40.9%) の乳癌患者がマルチジーンパネル検査を推奨する対象となり、*BRCA1/2* PGV 保有群と非保有群の識別に関して、感度 71.3%、特異度 60.7%を示した。TC モデルは *BRCA1/2* PGV の保有予測において ROC: 0.75(95% confidence interval, 0.69-0.81) を示した。NCCN 基準に最適化した TC score ≧0.16% の cut off 値を適用すると、ハイリスク群の予測精度が向上した (感度 79.2%、特異度 54.5%)。

本研究は TC モデル、NCCN 基準が日本人女性乳癌患者の *BRCA1/2* PGV を良好に識別すると示した。また臨床病理学的リスク因子が *BRCA1/2* PGV と有意な相関を示すことを明らかにした。

以上の研究は乳癌の診療において遺伝学的検査を推奨する対象の選択に役立ち、遺伝性乳癌診療の進展と研究の発展に寄与すると考えられる。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 4 年 3 月 30 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日 : 年 月 日 以降