

# 第 V 章

## 症例検討

国立がん研究センター中央病院 遺伝子診療部門 **平田 真/張 萌琳**

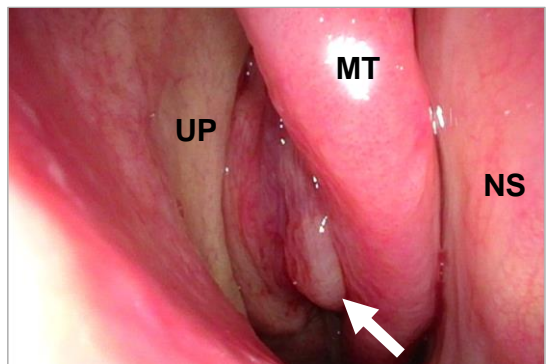
東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 造血病態制御学分野 教授 **南谷 泰仁**

公益財団法人がん研究会有明病院 臨床遺伝医療部 **植木 有紗/幅野 愛理**

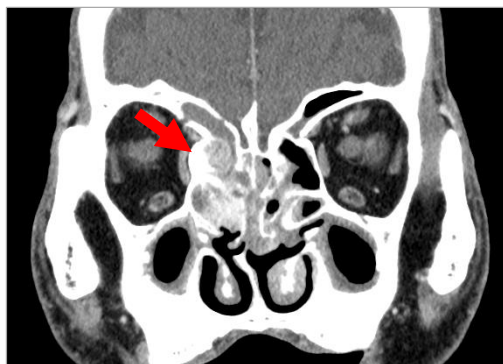
静岡県立静岡がんセンター 研究所 新規薬剤開発・評価研究部 ゲノム創薬研究室長 **芹澤 昌邦**

# 症例番号1：症例サマリー

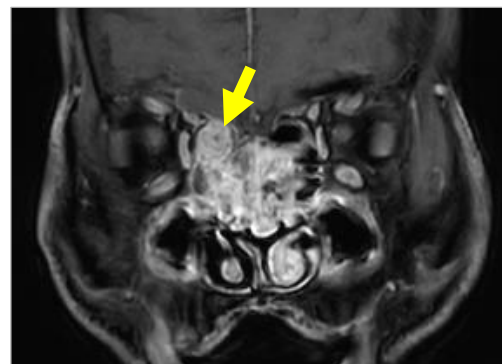
- 患者： 71歳、男性
- 主訴： なし（CTにて偶然指摘）
- 既往歴： 耳介の基底細胞癌
- 家族歴： 特記すべきことなし
- 生活歴： 喫煙歴なし、飲酒歴50年間1日2杯程度
- 現病歴： 耳介の基底細胞癌に対する精査のCTにて右鼻腔内に腫瘍が偶然指摘され、皮膚科より頭頸部外科に紹介となった。
- 身体所見： バイタルサインは正常、頸部リンパ節は触知せず。
- 鼻腔内視鏡検査： 右篩骨洞に限局性の腫瘍を認めた。
- 造影CT： 右篩骨洞に腫瘍を認め、内側眼窩壁に骨硬化を認めた。
- 造影MRI： Gd造影T1強調画像で高輝度と低輝度を示し、眼窩下骨膜や硬膜への浸潤は認めなかった。
- 治療と確定診断の両方を目的として、経鼻内視鏡による腫瘍切除
- 手術標本の病理組織学的検査でも最終的な診断には至らなかった
- 術後経過： 術後1年6ヵ月間は再発がなく、現在経過観察中



鼻腔内視鏡検査



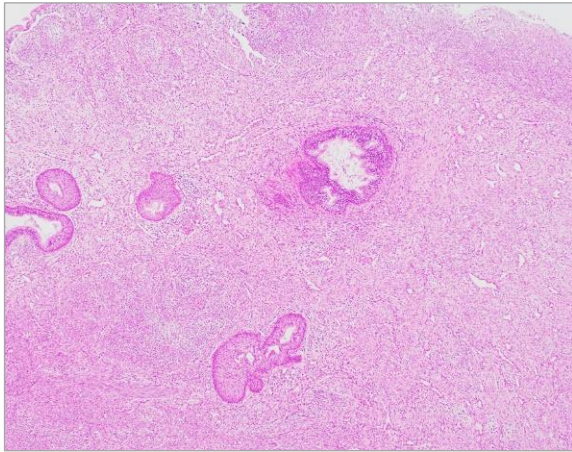
造影CT



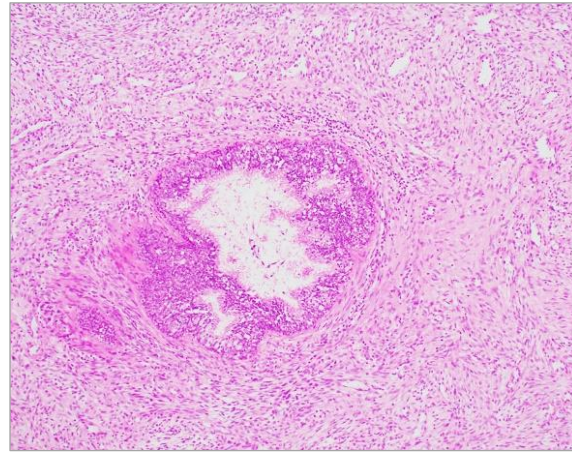
Gd造影T1WI

# 病理学的所見: HE染色

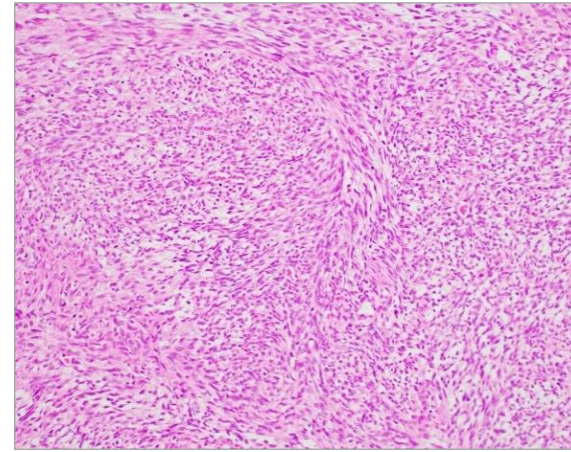
4×



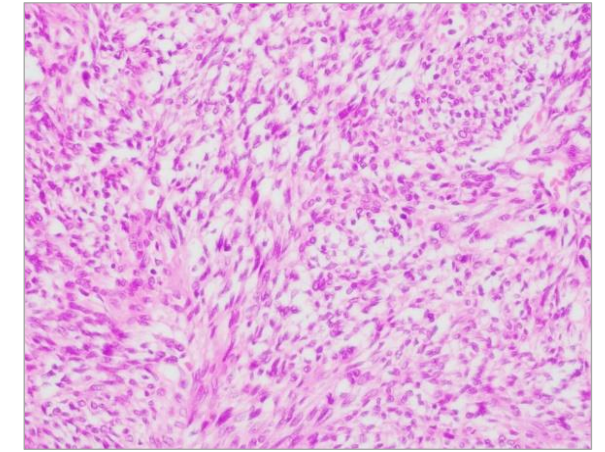
10×



20×



40×

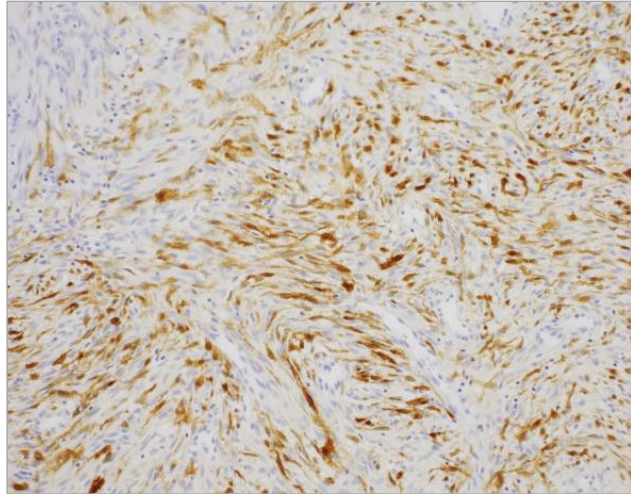


腫瘍は増殖した紡錘形細胞で構成。

呼吸器上皮の巻き込みを認め（4×, 10×）、高密度で細胞束の乱れを示し、核異型度は軽度で、核分裂はほとんど認めなかった（20×, 40×）。

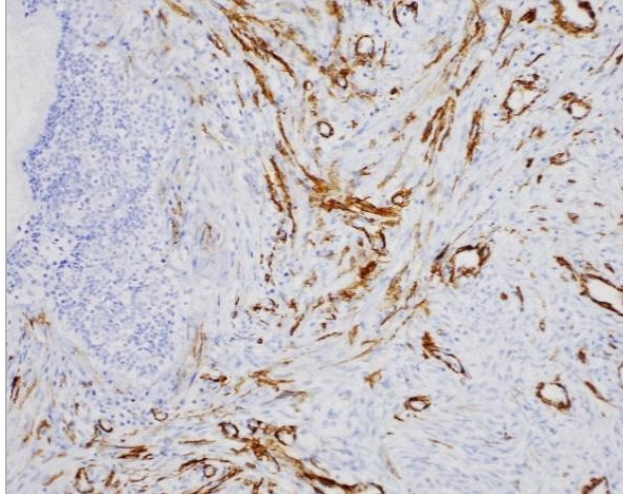
# 病理学的所見：免疫組織染色

S100



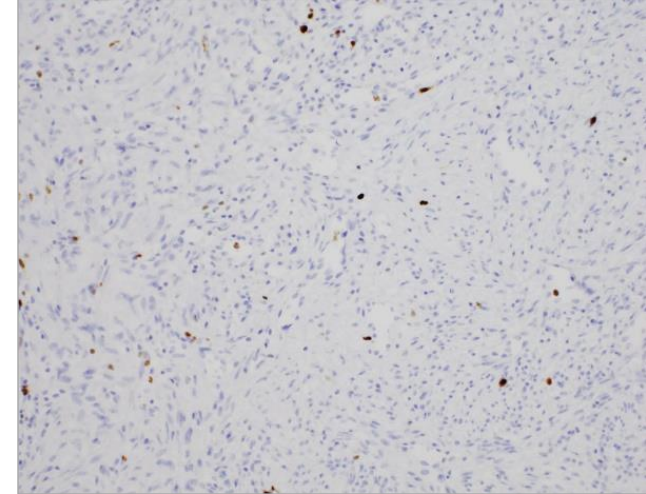
S100は広範に陽性

$\alpha$ SMA



$\alpha$ SMAは限局的に陽性

Ki-67



Ki-67 (MIB1)  $\leq 1\%$

## BSNSの特徴：

紡錘形細胞の形態を示し、神経と筋原性の分化マーカーであるS100と $\alpha$ SMAがそれぞれ広く免疫陽性となる。

## 術前診断： Spindle cell tumor (紡錘形細胞腫瘍)

S100は広範に陽性であったが、 $\alpha$ SMAは限局的に陽性であったため、BSNSを確定診断することは困難であった。

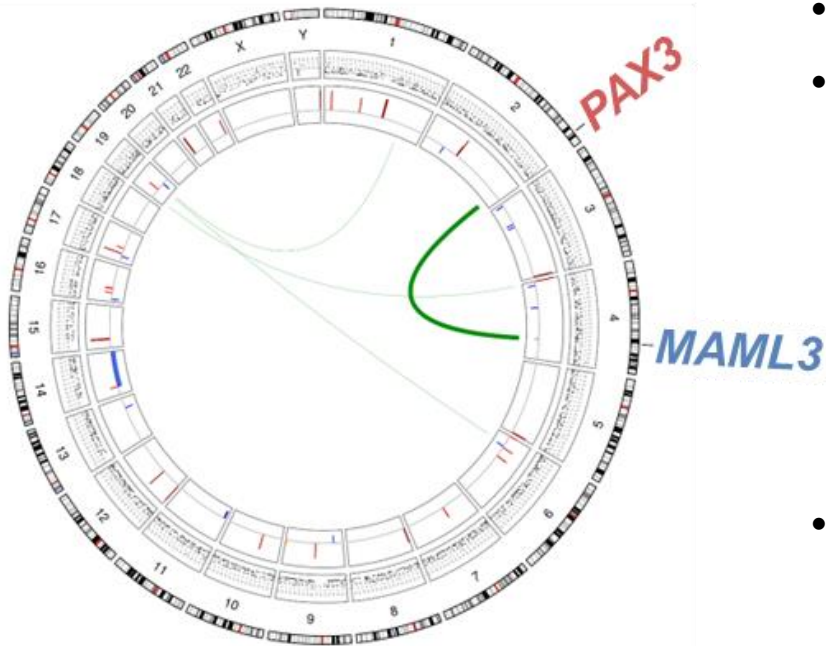
Biphenotypic sinonasal sarcoma (BSNS)：二型性副鼻腔肉腫

# 病理学的所見: BSNS以外の鑑別診断

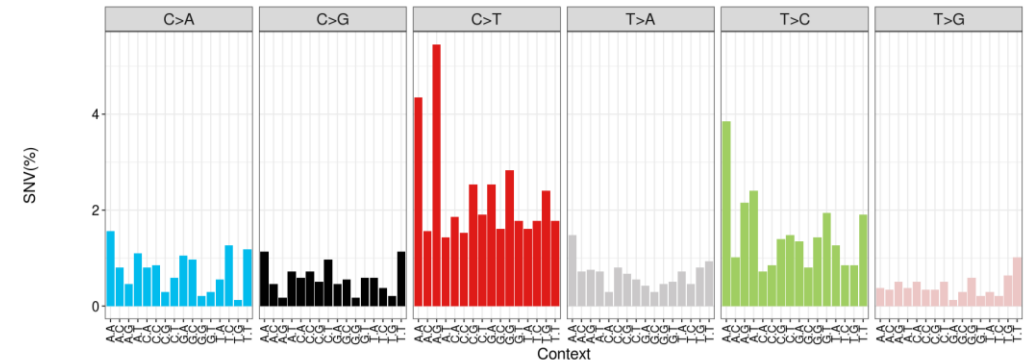
- **Cellular schwannoma (CSCHW) :**  
palisading patternがなく、 $\alpha$ SMAが局所的に陽性であったため除外
- **Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) :**  
局所進行とKi-67標識指数が低いことから除外
- **Solitary fibrous tumor (SFT) :**  
CD34またはSTAT6の陽性染色が認められなかったため除外 (data not shown)
- **Glomangiopericytoma :**  
S100 の陽性染色が認められたため除外
- **Synovial sarcoma (SYNS) :**  
局所進行と高細胞性・高度の異型性の欠如から除外
- **Rhabdomyosarcoma (RMS) :**  
高度の異型性がなく、S100の陽性染色が得られたので除外

# WGS (Whole genome sequencing)

- 検体：腫瘍と末梢血から抽出した1 μgのDNAを使用
- ライブラリ作成：TruSeq DNA PCR-Free High-Throughput Library Prep Kit
- シーケンシング：NovaSeq 6000 System
- 体細胞遺伝子変化の検出プログラム：DRAGEN Bio-IT Platform v3.9



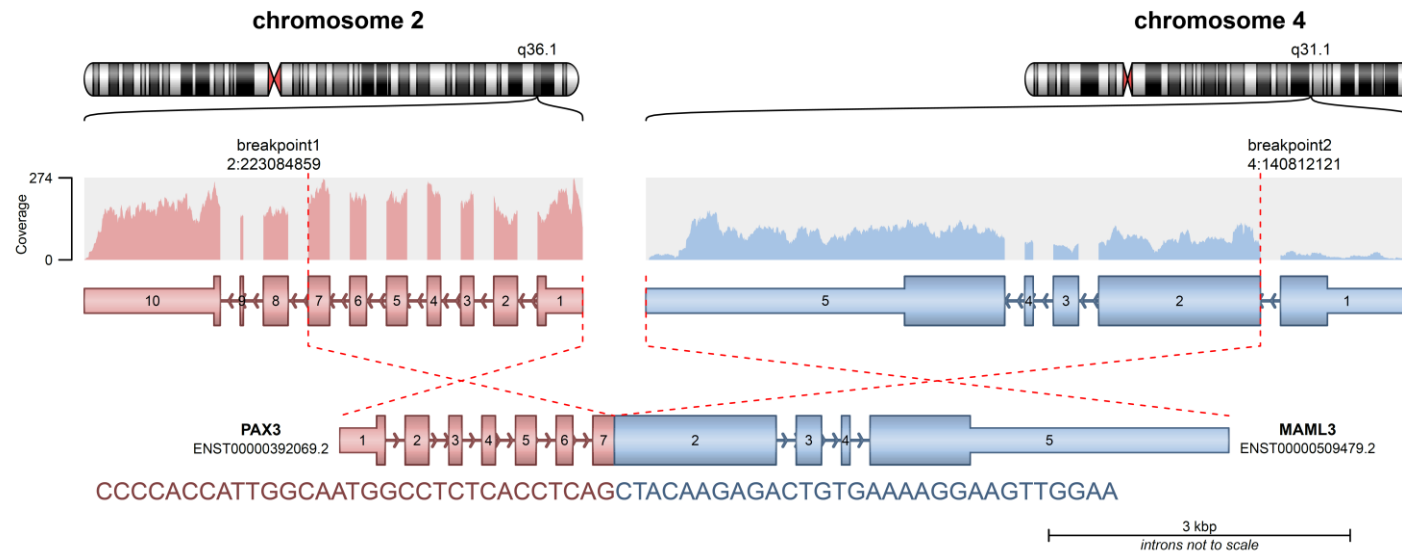
- 検出された体細胞バリエーションの数：2,862 (TMB, 1.02 variants/Mbase)
- 体細胞の病的バリエーション：検出なし
- 主要な変異シグネチャー：SBS5 (寄与度, 74.8%)



- **転座 t(2; 4)(q36.1; q31.1)を検出**
  - *PAX3-MAML3* (P7; M2) および *MAML3-PAX3* (M1; P8) が共に検出されたため2番染色体と4番染色体間の相互転座が示唆された

# Transcriptome sequencing

- 検体： 腫瘍と近傍正常組織から抽出した100 ngのtotal RNAを使用
- ライブラリ作成： Illumina Stranded mRNA Prep Ligation kit
- シーケンシング： NovaSeq 6000 System
- 融合遺伝子検出プログラム： Arriba
- FPKM値算出プログラム： RSeQC

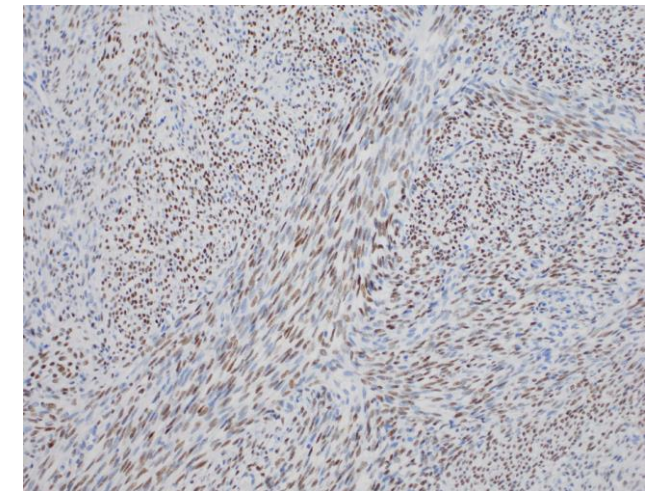


- ***PAX3-MAML3* (P7; M2)に対応する融合転写産物が検出された**  
(*MAML3-PAX3* に対応する融合転写産物は検出されなかった)

# WGTS (transcriptome sequencing)

Gene symbol	Gene name	Ensembl Gene ID	Ensembl Transcript ID	log <sub>2</sub> -transformed adjusted FPKM value <sup>2</sup>		log <sub>2</sub> -transformed fold change (Tumor / Normal) <sup>3</sup>
				Normal	Tumor	
<i>PAX3</i>	paired box 3	ENSG00000135903	ENST00000392069	2.79	4.91	2.12
<i>MAML3</i>	mastermind like transcriptional coactivator 3	ENSG00000196782	ENST00000509479	2.43	3.55	1.12
<b>Neurogenic genes<sup>1</sup></b>						
<i>ALX3</i>	ALX homeobox 3	ENSG00000156150	ENST00000369792	1.86	4.11	2.25
<i>NEUROG2</i>	neurogenin 2	ENSG00000178403	ENST00000313341	0.00	3.58	3.58
<i>DBX1</i>	developing brain homeobox 1	ENSG00000109851	ENST00000524983	0.00	4.68	4.68
<i>ALX4</i>	ALX homeobox 4	ENSG00000052850	ENST00000329255	2.46	3.96	1.50
<i>ALX1</i>	ALX homeobox 1	ENSG00000180318	ENST00000316824	1.50	5.42	3.92
<i>GREM1</i>	gremlin 1, DAN family BMP antagonist	ENSG00000166923	ENST00000300177	2.84	7.78	4.94
<i>NTRK3</i>	neurotrophic receptor tyrosine kinase 3	ENSG00000140538	ENST00000360948	1.76	5.13	3.37
<b>Myogenic genes<sup>1</sup></b>						
<i>MYOD1</i>	myogenic differentiation 1	ENSG00000129152	ENST00000250003	0.00	2.83	2.83
<i>MYOCD</i>	myocardin	ENSG00000141052	ENST00000343344	0.81	1.20	0.39
<b>General developmental genes<sup>1</sup></b>						
<i>POU3F3</i>	POU class 3 homeobox 3	ENSG00000198914	ENST00000361360	0.06	2.70	2.64
<i>BMP5</i>	bone morphogenetic protein 5	ENSG00000112175	ENST00000370830	2.88	6.93	4.05
<i>FGFR2</i>	fibroblast growth factor receptor 2	ENSG00000066468	ENST00000358487	4.76	6.08	1.32
<i>POU4F1</i>	POU class 4 homeobox 1	ENSG00000152192	ENST00000377208	0.00	0.38	0.38

PAX3 (20×)



PAX3モノクローナル抗体(clone 274212)

- *PAX3*および*MAML3*に加えて、BSNSの特徴である神経および筋原性分化を示す二重表現型と関連する神経堤、骨格系、および胚発生に関与する遺伝子の発現亢進が検出された。
- PAX3モノクローナル抗体を用いた免疫組織染色でも、PAX3タンパクの発現亢進が確認された。



# 症例番号1: Biphenotypic sinonasal sarcoma (BSNS)

- Biphenotypic sinonasal sarcoma (BSNS) は、2012年に初めて報告された稀な肉腫であり、中年女性に多く、鼻腔と上篩骨洞に好発する。
- 病理組織学的には副鼻腔上皮を巻き込み、神経および筋原性分化を示す二重表現型が特徴である。
- 紡錘形細胞の形態を示し、神経と筋原性の分化マーカーであるS100とalpha smooth muscle actin (αSMA) がそれぞれ広く免疫陽性となる。
- しかしながら、S100やαSMAの発現が弱い場合は、BSNSの診断は困難となる。
- 遺伝学的特徴はPAX3融合遺伝子を有し、最も典型的なPAX3-MAML3融合遺伝子はBSNS症例の約79%に観察され、この融合遺伝子は他の腫瘍や正常組織では認められていない。
- 本症例は、外来生検では紡錘形細胞腫瘍の診断と留まり、確定診断は困難であったが、手術検体を用いた whole-genome and transcriptome sequencing (WGTS)によって、t(2; 4)(q35; q31.1) 転座であるPAX3-MAML3融合遺伝子が見つかり確定診断に至った。

# 症例の考察

- 外来生検では確定診断には至らず、手術検体を用いたwhole-genome and transcriptome sequencing (WGTS)によって、t(2; 4)(q35; q31.1) 転座により引き起こされるPAX3-MAML3融合遺伝子を検出することでBiphenotypic sinonasal sarcoma (BSNS)の確定診断に至った症例である。
- WGTSはPAX3-MAML3融合遺伝子を染色体レベルの変化としてだけでなく、融合転写産物として検出することが出来るため、融合遺伝子の検出をより確かなものとする事が出来る。
- 当該融合遺伝子によって引き起こされる神経堤、骨格系、および一般的な胚発生に関与する遺伝子群の発現亢進の検出は、BSNSの確定診断の確度をより高めることができる分子生物学的情報である。
- WGTSを実施することで、NAB2-STAT6 (SFT)、SS18-SSX (SYNS)、およびPAX3-FOXO1(RMS) 融合遺伝子の可能性を排除することができ、鑑別診断の確度を高めることができた。
- 本症例は、BSNSを含む希少がんの確定診断には、従来の病理診断に加えてWGTSが有効であることを示しており、全ゲノム解析レベルのゲノム検査技術の臨床現場への導入を加速するための一つの根拠と考える。

# 症例番号2：症例サマリー

症例：44歳 女性

診断：乳がん、組織型：浸潤性乳管癌(IDC)、臨床病期：T2N3M0 (StageIIIC)

サブタイプ：ER+, PgR+, HER2陰性 (luminal)

Performance Status (PS) : 1

既往歴/合併症：

既往歴：特記事項なし

家族歴：父方おじ 肺がん(87歳)、母方祖父 肝臓がん (70歳台)

父：マラソン中に突然死(50歳)、父方祖父：心臓の病気(50歳台)

生活歴：アルコール：週に1回 喫煙歴：なし

現病歴・治療経過

X年X月 乳房腫瘤を自覚し、健診センターを受診

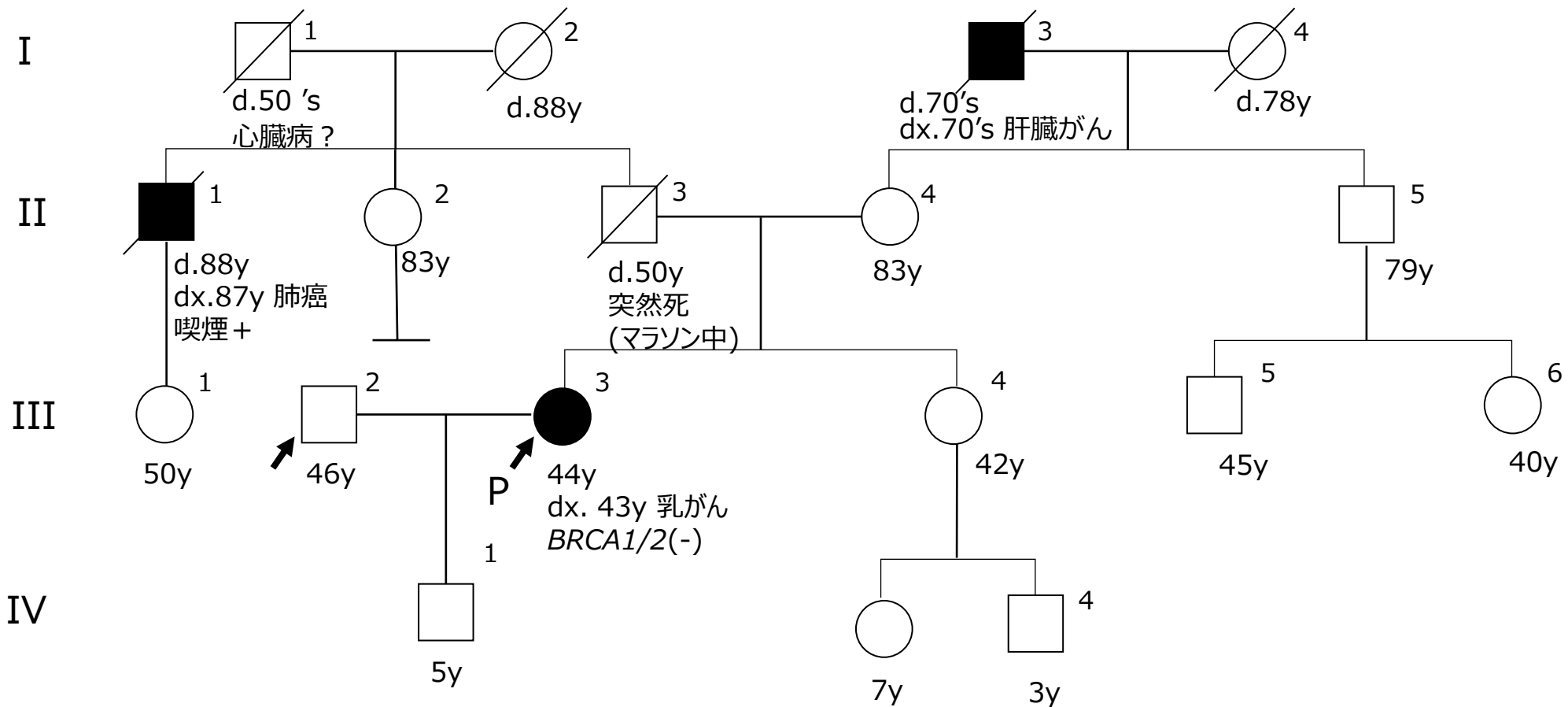
X年X+3月 当院にて精査で乳がんの診断 BRACAnalysis提出：陰性

X年X+4月 EC(エピルビシン/シクロホスファミド)→ドセタキセル療法

X年X+9月 乳房切除+腋窩リンパ節郭清 →全ゲノム解析提出

X年X+12月 術後放射線療法→内分泌療法+CDK4/6阻害薬

# 家系図



情報収集日: X年X+9月

情報提供者: III-3

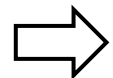
情報収集者: ○○○○ (認定遺伝カウンセラー)

場所: △△△病院

# ゲノム解析に関する説明・同意取得

術前、主治医より全ゲノムシーケンス (WGS) の研究について説明があった。  
(主な説明内容)

- 腫瘍組織と血液検体を併せて解析する。提供された試料は匿名化して管理される。
- 研究によって得られる可能性がある所見
  - ①あなたのご病気に関連する所見  
→病気の診断、治療にとって参考となる所見が得られた場合は診療に役立てることが可能。
  - ②その他あなたや血縁者の健康管理につながる所見  
→現在のご病気だけでなく、他の疾患と関連する遺伝子の変化が見つかる可能性がある。  
ご本人だけでなく血縁者にも影響する遺伝性の変化が見つかる可能性がある。
- 研究で得られた結果を治療や健康管理につなげるために、精度管理された確認検査を改めて行う必要がある。
- 病歴、家族歴から遺伝性腫瘍、非腫瘍性疾患に関連する所見が検出される可能性があり、結果によっては遺伝相談外来での遺伝カウンセリングをお勧めすることがある。
- ②の情報提供の希望、本研究で得られた①②の結果の家族への伝達希望は選択可能である。



**研究に同意。**

**Germline Findingsを含む研究結果について、本人・家族への開示を希望された。**

# ゲノム解析結果

検体情報	総リード数	平均深度	マップ率	腫瘍細胞含有割合
【腫瘍DNA】	2,930,090,364	111.7	100.0%	35.3%
【正常DNA】	945,983,944	33.6	100.0%	—
体細胞バリエント				
(SNV, INDEL)	Gene Name	Type of Alterations	VAF (%)	
	<i>PIK3CA</i>	c.3140A>G (p.H1047R)	18.6	
	<i>TP53</i>	c.527G>T (p.C176F)	39.7	
生殖細胞系列バリエント				
(SNV, INDEL)	Gene Name	Type of Alterations	VAF (%)	
	<i>KCNQ1</i>	c.805G>A (p.G269S)	43.2	
	<i>BRCA2</i>	c.7052C>G (p.A2351G)	40.0	

# Discussion point (1)

得られたゲノム解析結果について

- 有意 (actionable) な所見はありますか？
- 検出されたバリアントの病的意義をどのように考えますか？
- 開示検討にあたり、確認しておくべき事項がありますか？

# ゲノム解析結果

検体情報	総リード数	平均深度	マップ率	腫瘍細胞含有割合
【腫瘍DNA】	2,930,090,364	111.7	100.0%	35.3%
【正常DNA】	945,983,944	33.6	100.0%	—
体細胞バリエント				
(SNV, INDEL)	Gene Name	Type of Alterations	VAF (%)	
	<i>PIK3CA</i>	c.3140A>G (p.H1047R)	18.6	
	<i>TP53</i>	c.527G>T (p.C176F)	39.7	
生殖細胞系列バリエント				
(SNV, INDEL)	Gene Name	Type of Alterations	VAF (%)	
	<i>KCNQ1</i>	c.805G>A (p.G269S)	43.2	
	<i>BRCA2</i>	c.7052C>G (p.A2351G)	40.0	



# 治療選択

## エキスパートパネルによる検討結果

PIK3CA変異陽性ホルモン受容体陽性HER2陰性転移・再発乳癌に対して、アルペリシブとフルベストラントが承認(FDA)されています。

【二次的所見】	遺伝子名	バリエーションの種類	Pathogenicity	ACMG開示対象遺伝子 <sup>1)</sup>	開示検討
	KCNQ1	c.805G>A (p.G269S)	Pathogenic	○	検討
	BRCA2	c.7052C>G (p.A2351G)	Benign/Likely benign	○	— (benign)

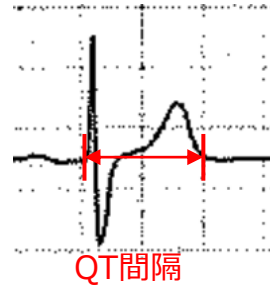
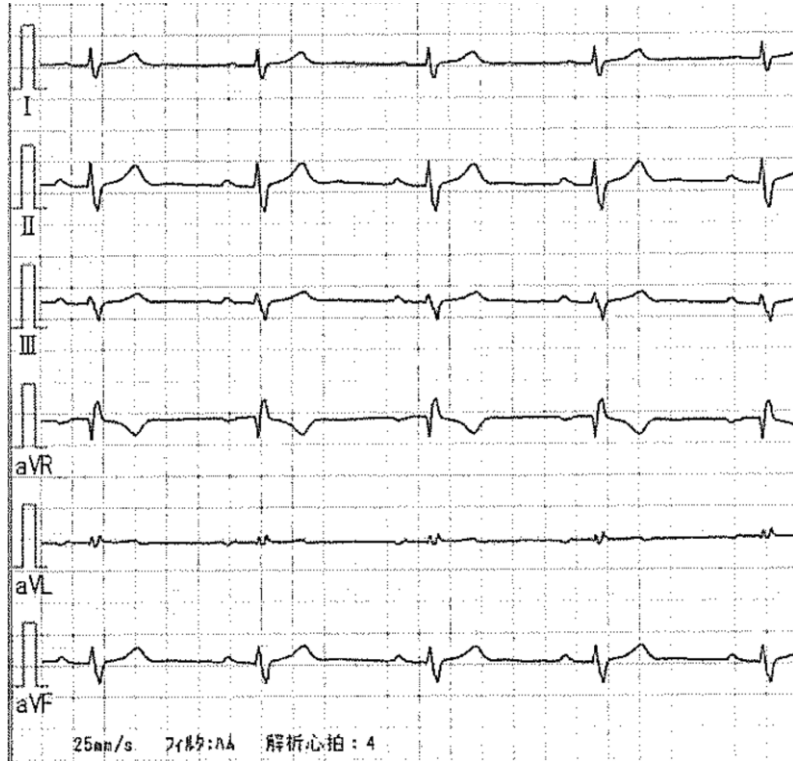
### 【二次的所見評価・結果開示におけるポイント】

- ✓ 臨床的背景（開示前に確認しておく） → 術前心電図検査ではQT延長は指摘されず、突然死の家族歴あり。
- ✓ バリエーションの評価 → ACMG/AMPガイドライン<sup>2)</sup>で pathogenic、ClinVarでpathogenic
- ✓ 開示した場合、サーベイランスが確立しており、Actionableとなる遺伝子である。
- ✓ 本人の健康管理、at riskとなる血縁者の存在。

1. Miller, David T., et al. *Genetics in Medicine*. 2023. (ACMG SF v3.2 list)
2. Richards S., et al. *Genetics in Medicine*. 2015.

# 臨床背景

- 心電図（安静時12誘導心電図）：



→ 術前心電図検査では、QT延長は指摘されず。  
QTc(F)=430ms

- 心疾患の家族歴：

父：マラソン中に転倒し、突然死(50歳)、父方祖父：心臓病？(50歳台)

# Discussion point (2)

開示にあたり説明すること（遺伝カウンセリングも含む）

- Germline Findingsとして検出されたということ。
- 診断をつけることでどのような対策が取れますか？
- 血縁者診断の意義はありますか？

# 結果開示の際のポイント（遺伝カウンセリングも含む）

- 今回得られた所見についての説明
  - QT延長症候群(LQTS)の原因遺伝子である *KCNQ1* 遺伝子の病的バリエーションが検出された。
  - LQTSは、QT間隔の延長と torsade de pointes (TdP) とよばれる多形性心室頻拍を認め、失神や突然死を引き起こす症候群である<sup>1)</sup>。
- 発端者の今後の治療・健康管理に与える影響
  - LQTSは運動制限などの生活指導、β遮断薬などの薬物治療による心イベントを予防するための介入が可能となる。
  - β遮断薬、補助的抗不整脈薬（メキシレチン、ベラパミル）など、遺伝子型特異的な治療がすでに実践されており、LQT1ではβ遮断薬の有効性が最も高い<sup>2)</sup>。
- 血縁者への遺伝学的影響に関する情報共有・遺伝学的検査
  - 発端者 (III-3) の子供 (IV-1) や同胞 (III-4) はそれぞれ50%の可能性で、同じ病的バリエーションを共有する。LQTSの遺伝学的検査(*KCNQ1*、*KCNH2*、*SCN5A*)は保険収載されている。
  - 高リスク例や運動中に失神発作を起こした例では、一般に「競技レベル」の運動は禁忌であり、特に LQT1 では激しい運動、水泳やマラソンは避けるべきという運動制限は必須である<sup>1)</sup>。
  - 就学時の健康診断の心電図検査で指摘されることもある。

1. 遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン（2017年度版）

2. 国立研究開発法人 国立循環器病研究センターHP「先天性QT延長症候群」 <https://www.ncvc.go.jp/hospital/section/cvm/arrhythmia/qt/>

# 参考資料

表 6 LQT1, LQT2, LQT3 の臨床像の特徴

	LQT1	LQT2	LQT3
原因遺伝子	<i>KCNQ1</i>	<i>KCNH2</i>	<i>SCN5A</i>
頻度	30～35%	25～30%	5～10%
好発年齢・性別	10歳代までの男児	思春期以降の女性	—
QT延長の誘因	運動, 水泳	音刺激, 安静, 徐脈	安静
T波形態	幅広いT波	平低ノッチ型T波	遅発性T波
$\beta$ 遮断薬の効果	著効	有効	有効(女性)

表 10 先天性LQTSのリスクスコアと診断基準

基準項目		点数	
心電図所見	QT時間の延長(QTc) *1	≥ 480 msec	3
		460～479 msec	2
		450～459 msec (男性)	1
	運動負荷後4分のQTc	≥ 480 msec	1
	TdP *2		2
	視覚可能なTWA		1
	ノッチ型T波 (3誘導以上)		1
年齢不相応の徐脈 *3		0.5	
臨床症状	失神 *2	ストレスに伴う	2
		ストレスに伴わない	1
	先天性聾		0.5
家族歴 *4	確実な先天性LQTS *5の家族歴		1
	30歳未満での突然死の家族歴		0.5

点数の合計により, ≥ 3.5は診断確実, 1.5～3は疑診, ≤ 1は可能性が低い, に分類される

\*1 治療前あるいはQT延長を引き起こす因子がない状態で記録し, Bazettの補正式を用いてQTcを算出する

\*2 TdPと失神の両方ある場合は2点

\*3 各年齢の安静時心拍数の2パーセンタイル値(表11)を下回る場合

\*4 両方ある場合は1点

\*5 先天性LQTSリスクスコア ≥ 3.5

1. 遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン (2017年度版)

# 症例番号 3 : 症例サマリー

症例 : 54歳 男性 (161cm/60kg)

診断 : 肝細胞がん、臨床病期: T2N0M0 (II期)

Performance Status (PS) : 0

既往歴/合併症 :

既往歴 : 高血圧、高脂血症、軽度心臓弁膜症指摘あり、近医にてフォロー中

家族歴 : 父方おば 乳がん(60歳)、母方おじ 肺がん(70歳)、母方祖父 肝臓がん(70歳台)、

母・妹 : 高血圧指摘あり、母方祖母 : 心筋梗塞

生活歴 : 喫煙なし、アルコール : 週4回

現病歴・治療経過

X年X月 近医での定期腹部USにて肝腫瘍を指摘

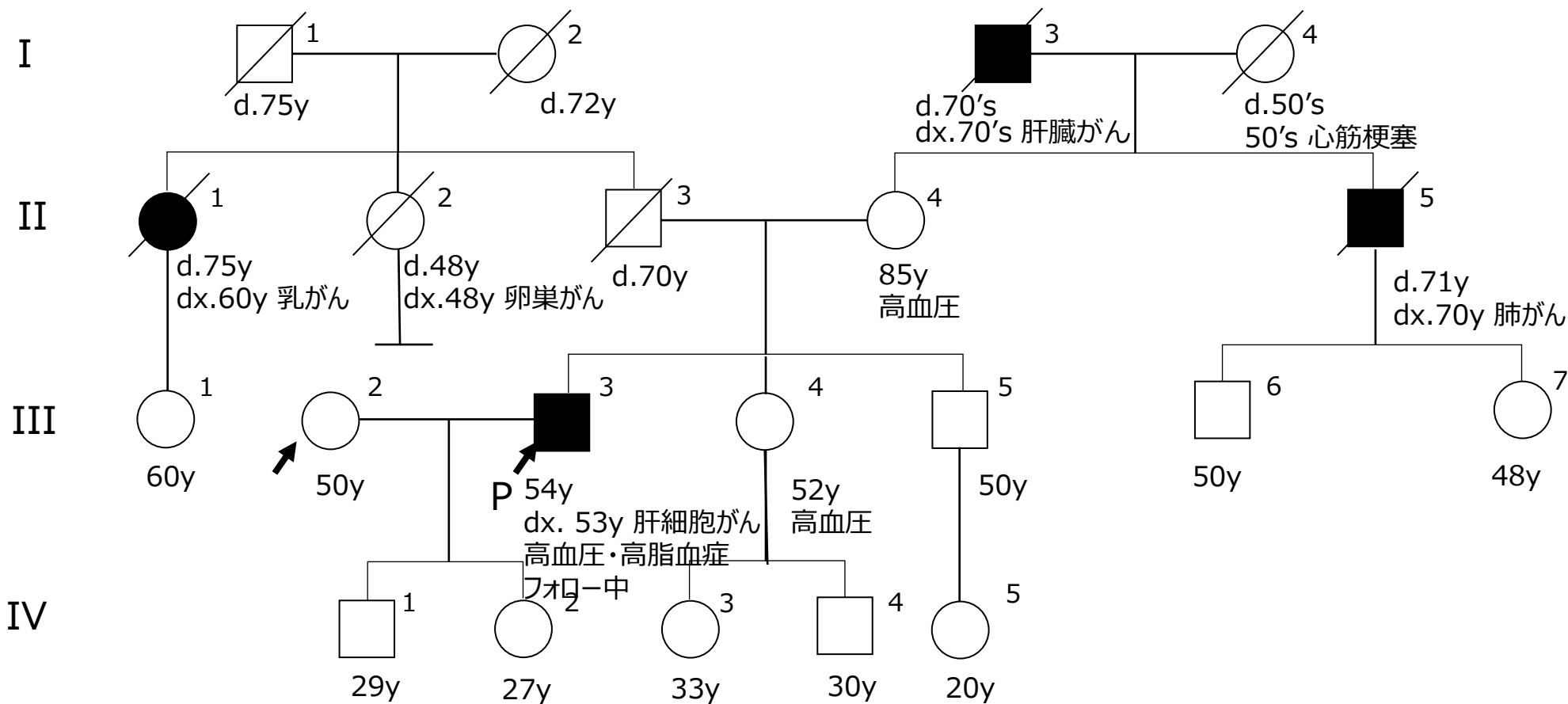
X年X+1月 当院で実施した造影CTで肝細胞がんの診断 →全ゲノム解析説明

X年X+2月 経皮経肝門脈塞栓術

X年X+3月 Lap右肝→全ゲノム解析提出

X年X+7月 CT検査→再発転移なし

# 家系図



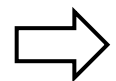
情報収集日: X年X+9月  
情報提供者: III-3  
情報収集者: ○○○○ (認定遺伝カウンセラー)  
場所: △△△病院

# ゲノム解析に関する説明・同意取得

主治医より全ゲノムシーケンス (WGS) の研究について説明があった。

(主な説明内容)

- 腫瘍組織と血液検体を併せて解析する。提供された試料は匿名化して管理される。
- 研究によって得られる可能性がある所見
  - ①あなたのご病気に関連する所見  
→病気の診断、治療にとって参考となる所見が得られた場合は診療に役立てることが可能。
  - ②その他あなたや血縁者の健康管理につながる所見  
→現在のご病気だけでなく、他の疾患と関連する遺伝子の変化が見つかる可能性がある。  
ご本人だけでなく血縁者にも影響する遺伝性の変化が見つかる可能性がある。
- 研究で得られた結果を治療や健康管理につなげるために、精度管理された確認検査を改めて行う必要がある。
- 病歴、家族歴から遺伝性腫瘍、非腫瘍性疾患に関連する所見が検出される可能性があり、結果によっては遺伝相談外来での遺伝カウンセリングをお勧めすることがある。
- ②の情報提供の希望、本研究で得られた①②の結果の家族への伝達希望は選択可能である。



**研究に同意。**

**Germline Findingsを含む研究結果について、本人・家族への開示を希望された。**



# ゲノム解析結果

検体情報	総リード数	平均深度	マップ率	腫瘍細胞含有割合
【腫瘍DNA】	3,519,754,566	120.8	100.0%	71.9%
【正常DNA】	784,079,768	29.9	100.0%	—
体細胞バリエント				
(SNV, INDEL)	Gene Name	Type of Alterations	VAF (%)	
	<i>CTNNB1</i>	c.110C>A (p.S37Y)	50.4	
	<i>ARID1A</i>	c.5001G>A p.P1667=	33.0	
	<i>BRD4</i>	c.1816A>G (p.K606E)	52.1	
生殖細胞系列バリエント				
(SNV, INDEL)	Gene Name	Type of Alterations	VAF (%)	
	<i>LDLR</i>	c.1702C>G (p.L568V)	39.3	
	<i>TTN</i>	c.69657A>G (p.R23219=)	40.0	

# Discussion point (1)

得られたゲノム解析結果について

- 有意 (actionable) な所見はありますか？
- 検出されたバリアントの病的意義をどのように考えますか？
- 開示検討にあたり、確認しておくべき事項がありますか？

# ゲノム解析結果

検体情報	総リード数	平均深度	マップ率	腫瘍細胞含有割合
【腫瘍DNA】	3,519,754,566	120.8	100.0%	71.9%
【正常DNA】	784,079,768	29.9	100.0%	—
体細胞バリエント				
(SNV, INDEL)	Gene Name	Type of Alterations	VAF (%)	
	<i>CTNNB1</i>	c.110C>A (p.S37Y)	50.4	
	<i>ARID1A</i>	c.5001G>A p.P1667=	33.0	
	<i>BRD4</i>	c.1816A>G (p.K606E)	52.1	
生殖細胞系列バリエント				
(SNV, INDEL)	Gene Name	Type of Alterations	VAF (%)	
	<i>LDLR</i>	c.1702C>G (p.L568V)	39.3	
	<i>TTN</i>	c.69657A>G (p.R23219=)	40.0	

# 治療選択

## エキスパートパネルによる検討結果

国内で治療対象となりうるような遺伝子変異を認めませんでした。

【二次的所見】	遺伝子名	バリエーションの種類	Pathogenicity	ACMG開示対象 <sup>1)</sup>	開示検討
	<i>LDLR</i>	c.1702C>G (p.L568V)	Pathogenic	○	検討
	<i>TTN</i>	c.69657A>G (p.R23219=)	Likely benign	○	— (benign)

### 【二次的所見評価・結果開示におけるポイント】

- ✓ 臨床的背景（開示前に確認） → 本人に高血圧指摘あり．高血圧/心筋梗塞の家族歴もある．
- ✓ バリエーションの評価 → ACMG/AMPガイドライン<sup>2)</sup>で pathogenic、ClinVarでPathogenic/Likely pathogenic
- ✓ 開示した場合、サーベイランスが確立しており、Actionableとなる遺伝子である．
- ✓ 本人の健康管理、at riskとなる血縁者の存在．

1. Miller, David T., et al. *Genetics in Medicine*. 2023. (ACMG SF v3.2 list)
2. Richards S., et al. *Genetics in Medicine*. 2015.

# 臨床背景

## ● 血液検査所見項目（血算・生化）

### 【血算】

WBC 3.3×10<sup>3</sup> /μL

RBC 401×10<sup>5</sup> /μL

Hb 12.0 g/dL

Ht 35.8%

Plt 7.5×10<sup>4</sup> /μL

### 【肝炎ウイルス検査】

HBs抗原定量 0.00

HBs抗体定性 -

HBc抗体定性 -

HCV抗体定性 -

HCV抗体定性 0.07

### 【凝固・線溶系】

PT（秒） 9.8

PT（活） 130.0

### 【生化学】

AST 69 IU/L

ALT 50 IU/L

LDH 864 IU/L

T-Bil 1.2 mg/dL

Alb 4.1 g/dL

γGTP 155 U/L

ALP 260 U/L

CHO-E 255 U/L

T.CHO 174 mg/dL

TG 81 mg/dL

LDL-C 106 mg/dL

HDL-C 57 mg/dL

CRP 0.03 mg/dL

Na 139 mEq/L

K 4.8 mEq/L

Cl 105 mEq/L

CEA 6.7 ng/mL

CA15-3 95.1 U/L

PIVKA-II 506 mAU/ml

AFP 4.0 ng/mL

- ・アムロジピン(降圧剤)
- ・メバロチン(高脂血症)内服中

# Discussion point (2)

開示にあたり説明すること（遺伝カウンセリングも含む）

- Germline Findingsとして検出されたということ。
- 診断をつけることでどのような対策が取れますか？
- 血縁者診断の意義はありますか？

# 結果開示の際のポイント（遺伝カウンセリングも含む）

## ➤ 今回得られた所見についての説明

- 家族性高コレステロール血症(FH)の原因遺伝子である *LDLR* 遺伝子の病的バリエーションが検出された。
- FHは生来の著明な高LDL-Cを背景に動脈硬化の進展は早く、早期診断が肝要である<sup>1)</sup>。

## ➤ 発端者の今後の治療・健康管理に与える影響

- FHは早期診断治療により動脈硬化の発症や進展予防が可能な疾患でもある<sup>1)</sup>。
- FHヘテロ接合体の治療には、スタチンを第一選択薬とする厳格な脂質管理が推奨されている<sup>2)</sup>。

## • 血縁者への遺伝学的影響に関する情報共有・遺伝学的検査

- 発端者 (III-3) の子供 (IV-1, 2) や同胞 (III-4, 5) はそれぞれ50%の可能性で同じ病的バリエーションを共有している。遺伝学的検査で陽性となった場合FHの診断となるが、高LDL値(未治療時のLDL-C値180mg/dL以上)も診断の根拠となる。遺伝学的検査は2022年度より保険収載されている。
- ガイドラインでも、診断がついた発端者の家系員について同様の体質の有無を調べる家族スクリーニング(カスケードスクリーニング)が推奨されている<sup>2)</sup>。
- FH治療の基本は動脈硬化症の発症および進展の予防であり、早期診断と厳格な治療が最も重要である。小児期から低脂肪食などの正しい食生活を身につけると同時に、喫煙、肥満などの動脈硬化症の危険因子をしっかりと避け、高血圧や糖尿病を厳格にコントロールすることが必要である<sup>1)</sup>。

1. 一般社団法人 日本動脈硬化学会HPより([https://www.j-athero.org/jp/specialist/fh\\_for\\_ms/](https://www.j-athero.org/jp/specialist/fh_for_ms/))

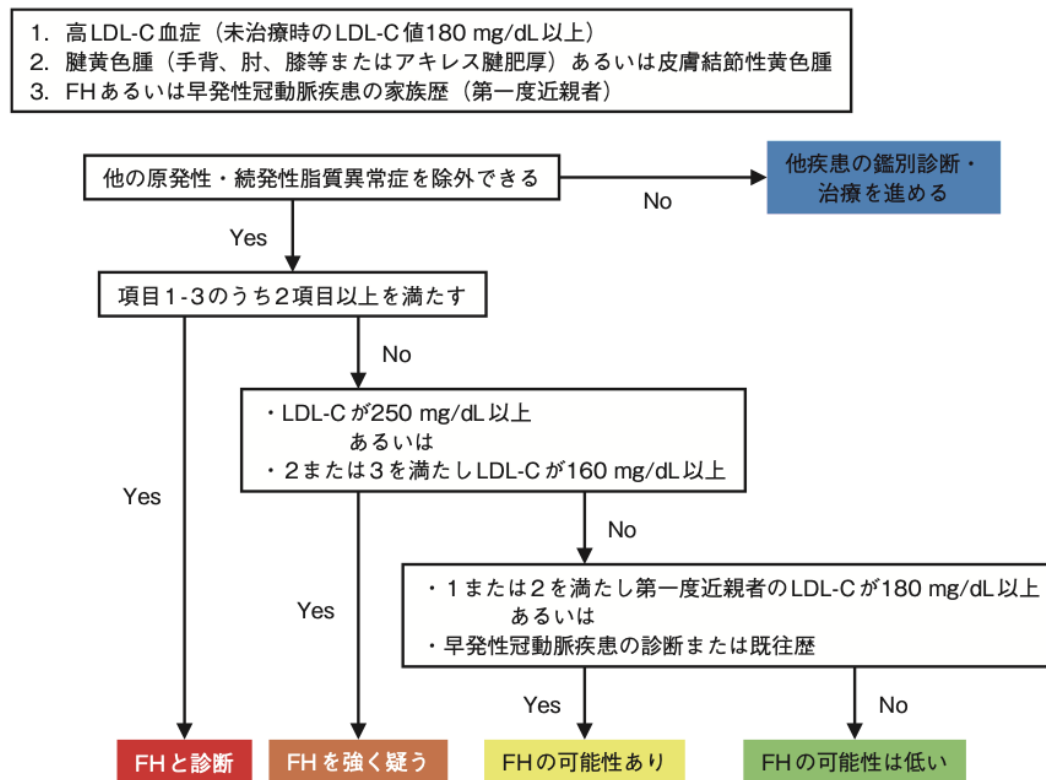
2. 成人家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2022

表1 成人（15歳以上）FHの診断基準

- 
1. 高 LDL-C 血症（未治療時の LDL-C 値180 mg/dL 以上）
  2. 腱黄色腫（手背、肘、膝等またはアキレス腱肥厚）あるいは皮膚結節性黄色腫
  3. FH あるいは早発性冠動脈疾患の家族歴（第一度近親者）
- 
- 他の原発性・続発性脂質異常症を除外した上で診断する。
  - すでに薬物治療中の場合、治療のきっかけとなった脂質値を参考にする。
  - アキレス腱肥厚は X 線撮影により男性8.0 mm 以上、女性7.5 mm 以上、あるいは超音波により男性6.0 mm 以上、女性5.5 mm 以上にて診断する。
  - 皮膚結節性黄色腫に眼瞼黄色腫は含まない。
  - 早発性冠動脈疾患は男性55歳未満、女性65歳未満で発症した冠動脈疾患と定義する。
  - 2項目以上を満たす場合に FH と診断する。
  - 2項目以上を満たさない場合でも、LDL-C が250 mg/dL 以上の場合、あるいは2または3を満たし LDL-C が160 mg/dL 以上の場合には FH を強く疑う。
  - FH 病原性遺伝子変異がある場合は FH と診断する。
  - FH ホモ接合体が疑われる場合は遺伝学的検査による診断が望ましい。診断が難しい FH ヘテロ接合体疑いも遺伝学的検査が有用である。
  - この診断基準は FH ホモ接合体にも当てはまる。
  - FH と診断した場合、家族についても調べるのが強く推奨される。
-



# 参考資料



- FHと診断した場合は治療のフローチャートへ。
- FHが強く疑われる場合はFHに準じた治療が強く推奨される。
- FHの可能性がある場合は生活指導のもと経過観察を行い、ハイリスクの症例においては積極的な薬物療法を考慮する。

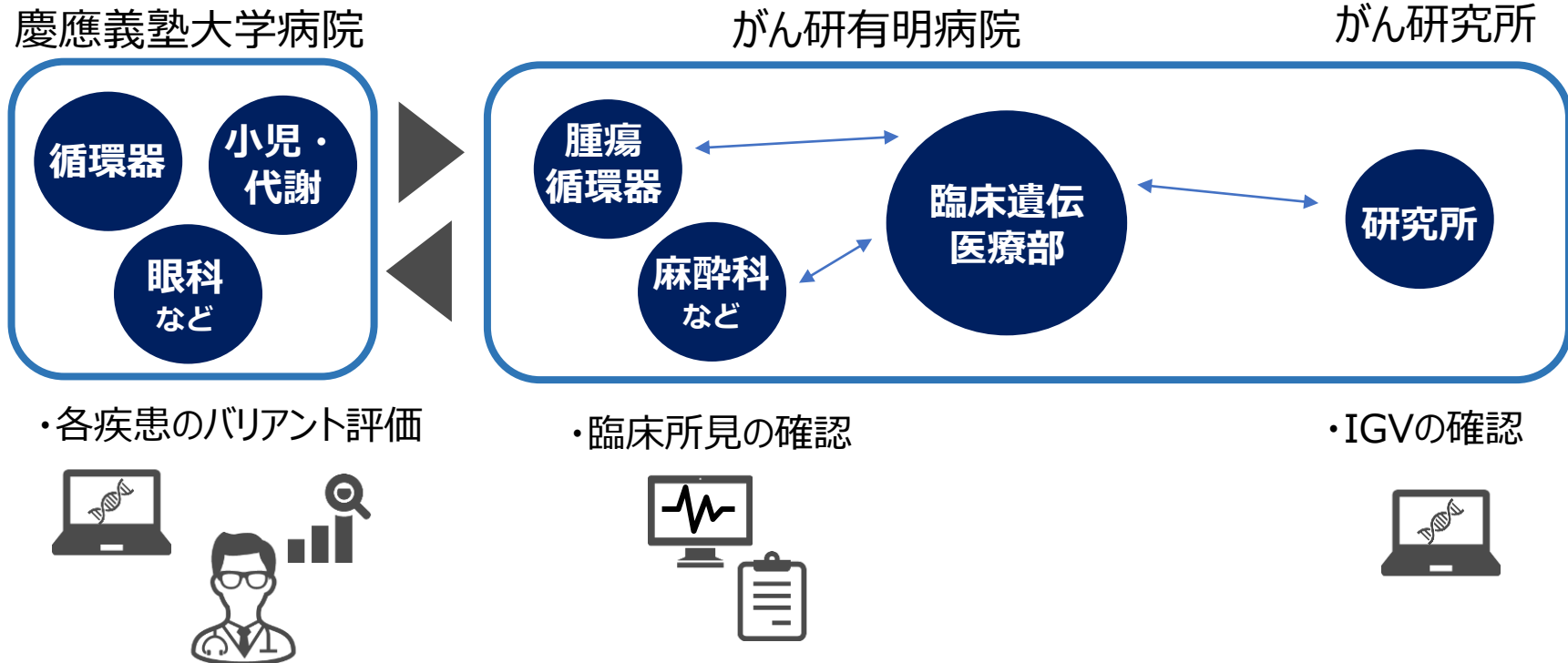
図10 成人（15歳以上）FH診断のフローチャート

## 2. 成人家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2022

# がん研有明病院での非腫瘍関連遺伝子の開示検討体制

- 非腫瘍性遺伝性疾患の開示に関しては、各領域の専門家との慎重な議論ののち開示準備を進めている。

## 1. バリエントの pathogenicity 評価と表現型の確認



## 2. Germline Finding Board (GFB) における開示意義の議論



# まとめ(症例2・3)

- がんの治療目的で実施したWGSにおいて、Germline Findingsとして生殖細胞系列の病的バリエーションが検出される可能性があること、また非腫瘍性遺伝性疾患の病的バリエーションが検出される可能性があることについて、
- 事前に説明し、開示希望に関して患者・血縁者に対して確認をしておくことが必要。
- 事前に家族歴を確認する際は、非腫瘍性遺伝性疾患の病的バリエーションが検出される可能性も考慮し、突然死や冠動脈疾患の有無などがん以外の病歴についても確認しておくことが望ましい。
- 開示は、バリエーションの病的意義と患者の表現型を確認したのち、専門家の意見も取り入れつつ慎重に行う。
- 本人のサーベイランス、at risk者の血縁者診断の必要性も含め、遺伝診療部門で対応する。

# 症例番号4：症例サマリー

症例：63歳 女性

診断：卵巣がん、組織型：高異型度漿液性癌、臨床病期：T3cN0M0 (III期)

Performance Status (PS)：0

既往歴/合併症：36歳 虫垂炎 (手術)、55歳 高血圧 (内服)

家族歴：父方おば 卵巣がん (48歳)、父方おば 乳がん (51歳)、  
父方いところ 乳がん (42歳)、母方祖父 膵がん (70歳台)

生活歴：喫煙なし アルコール：機会飲酒

## 現病歴・治療経過

X年X月 腹部膨満感を自覚

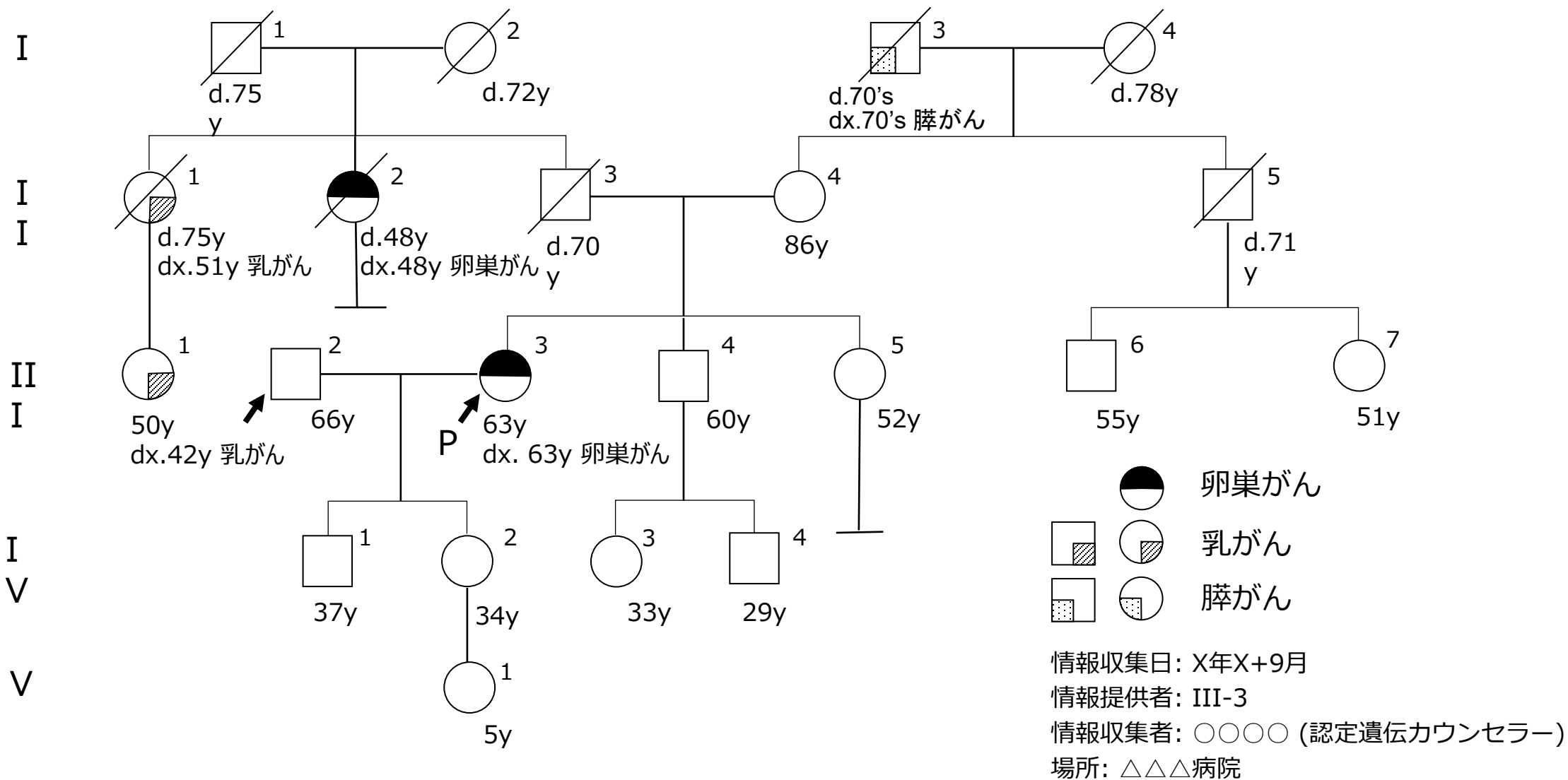
X年X+6月 CTで腹膜播種を指摘、卵巣がんの診断

X年X+7月 単純子宮全摘+両側付属器切除+大網亜全摘+腹膜播種結節切除術

X年X+8月 myChoice®診断システム検査提出

X年X+8月 TC療法 (Paclitaxel + Carboplatin) 開始

# 家族歴・家系図

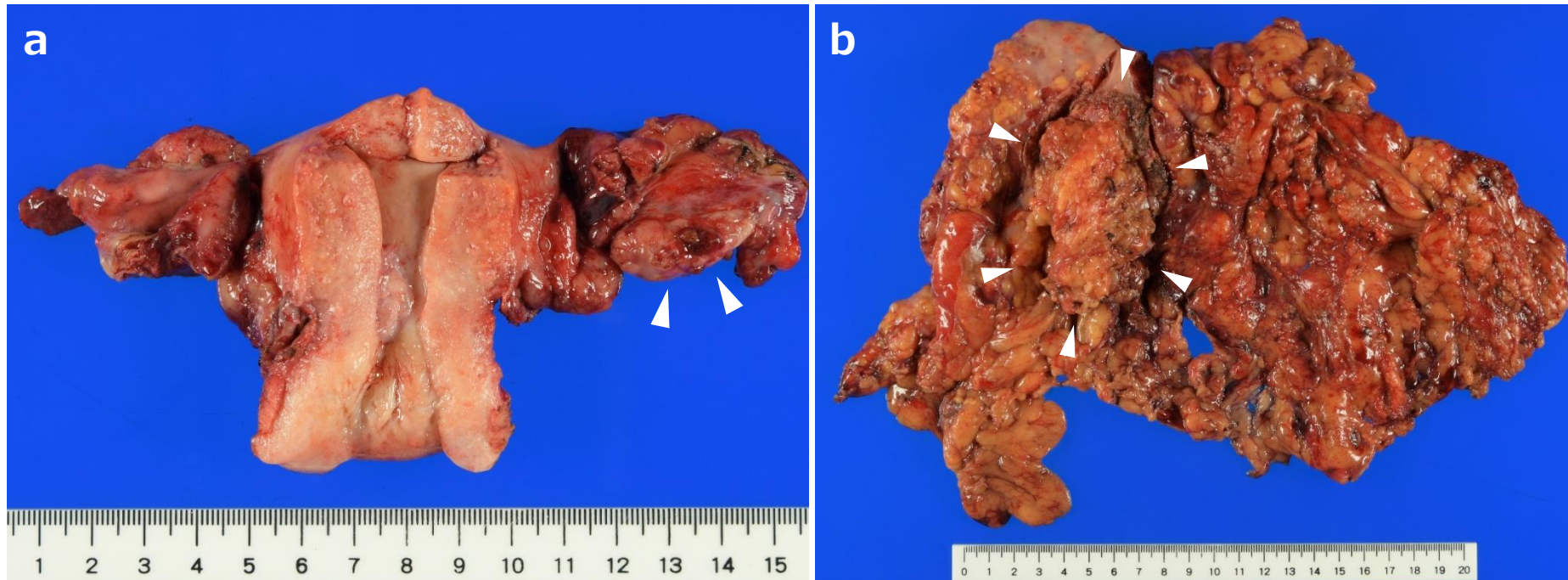


# 手術検体 (マクロ画像)

検体提出臓器：卵巣、卵管、子宮、大網、腹膜播種結節

病理診断名：高異型度漿液性癌 (左卵管原発), pT3cN0M0.

- ・高異型度漿液性癌を両側卵巣 (左>右), 左卵管, 大網, 子宮漿膜、ダグラス窩腹膜に認める.
- ・腫瘍の主座は大網で、最大径10cm大までの腫瘤～小結節が多数みられる.

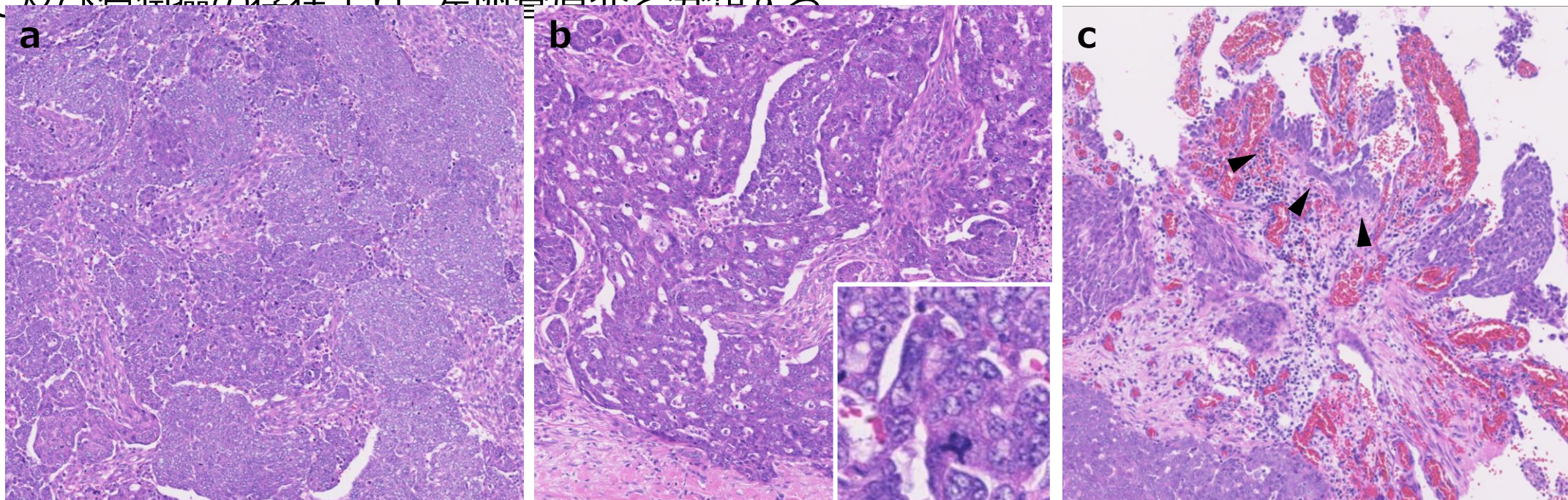


a. 左卵巣表面には小結節がみられる (矢頭).

b. 大網は全体的に肥厚し、大型の結節性病変が多発癒合している. (矢頭: WGS解析 [後述] 提出検体)

# 病理学的所見

- ・左卵管に漿液性卵管上皮内癌 (serous tubal intraepithelial carcinoma ; STIC) 及び浸潤癌を認める.
- ・右卵管にはSTICなし.子宮内膜に異型を認めない.
- ・STIC及び浸潤癌の存在より、左卵管癌と分類する



充実性増殖パターン (a) や、類内膜癌様の癒合腺管構造 (b) がみられ、*BRCA*遺伝子異常との関連が知られる形態的特徴を部分的に示している. (Soslow et al. *Mod Pathol.* 2012. 25, 625-636.)

多数の核分裂像を認める (b, inset). 左卵管采にはSTICがみられ (矢頭)、隣接して浸潤癌も認められる (c).

# ゲノム解析に関する説明・同意取得

術後経過は良好であった。術後TC療法を3コース行ったところで、主治医より全ゲノムシーケンス (WGS) の研究について説明があった。

(主な説明内容)

- 腫瘍組織と血液検体を併せて解析する。提供された試料は匿名化して管理される。
- 研究によって得られる可能性がある所見
  - ①あなたのご病気に関連する所見
    - 病気の診断、治療にとって参考となる所見が得られた場合は診療に役立てることが可能。
  - ②その他あなたや血縁者の健康管理につながる所見
    - 現在のご病気だけでなく、他の疾患と関連する遺伝子の変化が見つかる可能性がある。ご本人だけでなく血縁者にも影響する遺伝性の変化が見つかる可能性がある。
- 研究で得られた結果を治療や健康管理につなげるために、精度管理された確認検査を改めて行う必要がある。
- 病歴、家族歴から遺伝性腫瘍に関連する所見が検出される可能性があり、結果によっては遺伝相談外来での遺伝カウンセリングをお勧めすることがある。
- ②の情報提供の希望、本研究で得られた①②の結果の家族への伝達希望は選択可能である。

⇒ **研究に同意。二次的所見を含む研究結果について、本人・家族への開示を希望された。**



# ゲノム解析結果 (1)

検体情報	総リード数	平均深度	マップ率	ユニークリード率	腫瘍細胞含有割合
【腫瘍DNA】	4,755,872,932	156	99.6%	77.0%	40%
【正常DNA】	863,005,832	35	99.5%	81.6%	—
TMB					
4 Muts/Mb					

体細胞バリエント			
(SNV, INDEL)	Gene Name	Type of Alterations	VAF (%)
【Genomic findings with therapeutic information】	None		
【Genomic findings with no therapeutic information】	<i>TP53</i>	M237fs*1	82
【VUS】	<i>POLE</i>	G2046R	61
	<i>FH</i>	V456L	18

# ゲノム解析結果 (2)

体細胞バリエント				
(Structural Variant)	Gene Name	Chromosomal location (hg38)	Type of Alterations	description
【Genomic findings with no therapeutic information】	<i>RB1</i>	chr13:48417334-48463783	duplication	intron 17-exon 21

生殖細胞系列バリエント				
(SNV, INDEL)	Gene Name	Type of Alterations	VAF (%)	
	None			
(Structural Variant)	Gene Name	Chromosomal location (hg38)	Type of Alterations	Ratio
【Genomic findings with therapeutic information】	<i>BRCA1</i>	chr17:43035670-43050250	deletion	0.46

# 各グループ内でディスカッション（1）

- ・ 得られたゲノム解析結果について有意 (actionable) な所見はありますか？
- ・ さらに確認すべき事項 (必要なデータ) はありますか？

【有意 (actionable) な所見】

【確認すべき事項 (必要なデータ) 】

# ゲノム解析結果 (2)

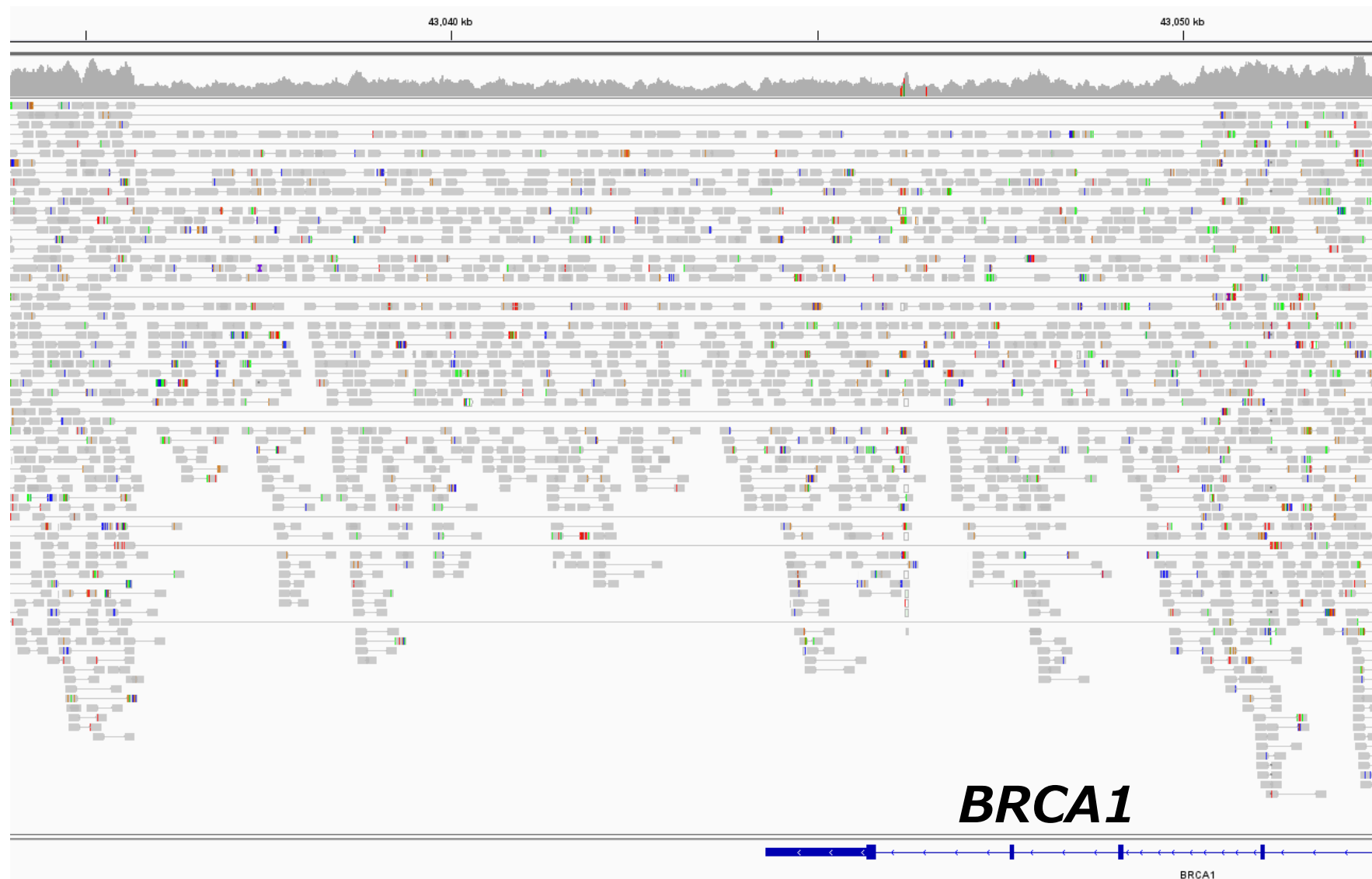
## 体細胞バリエント

(Structural Variant)	Gene Name	Chromosomal location (hg38)	Type of Alterations	description
【Genomic findings with no therapeutic information】	<i>RB1</i>	chr13:48417334-48463783	duplication	intron 17-exon 21

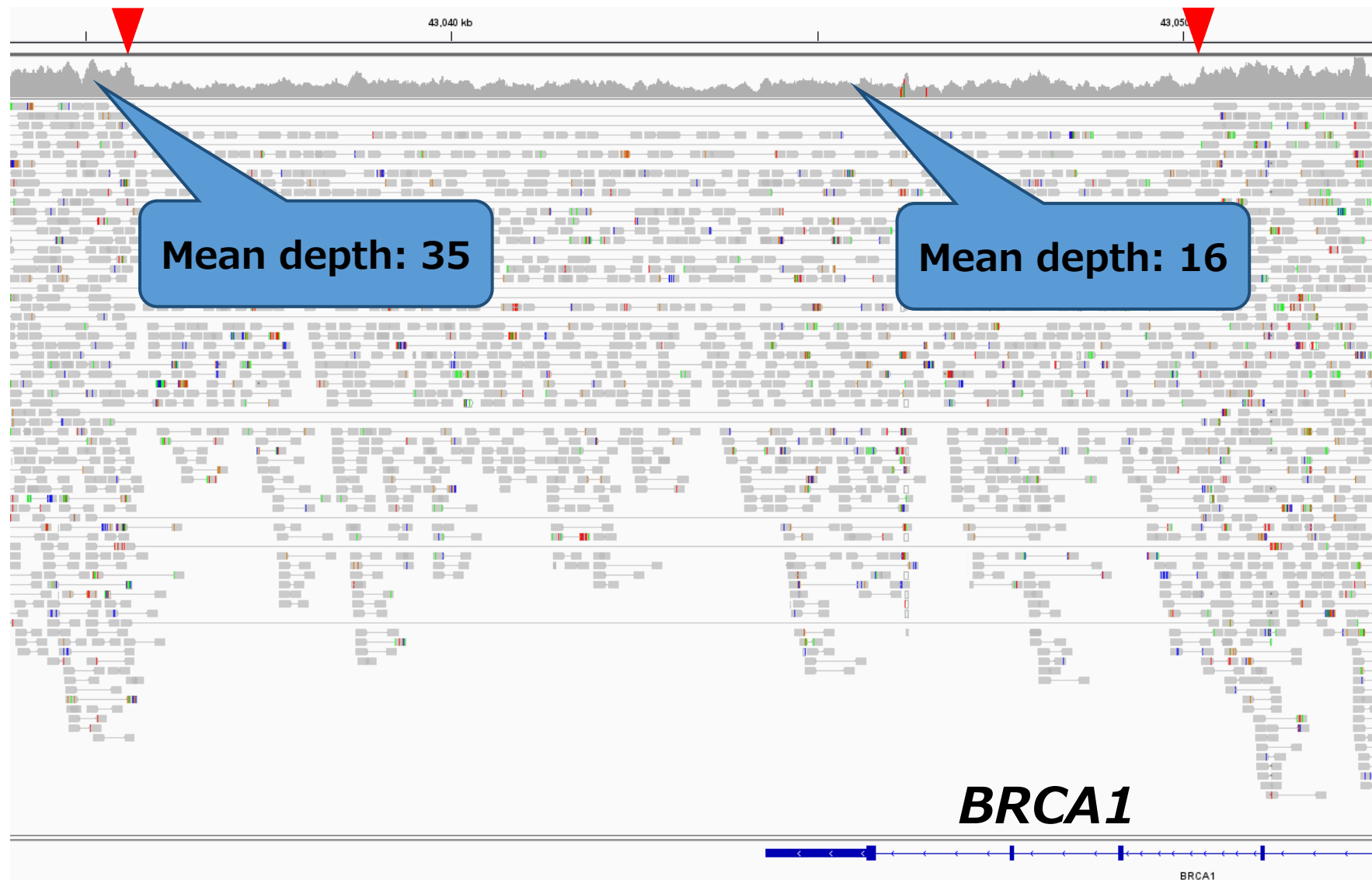
## 生殖細胞系列バリエント

(SNV, INDEL)	Gene Name	Type of Alterations	VAF (%)	
	None			
(Structural Variant)	Gene Name	Chromosomal location (hg38)	Type of Alterations	Ratio
【Genomic findings with therapeutic information】	<i>BRCA1</i>	chr17:43035670-43050250	deletion	0.46

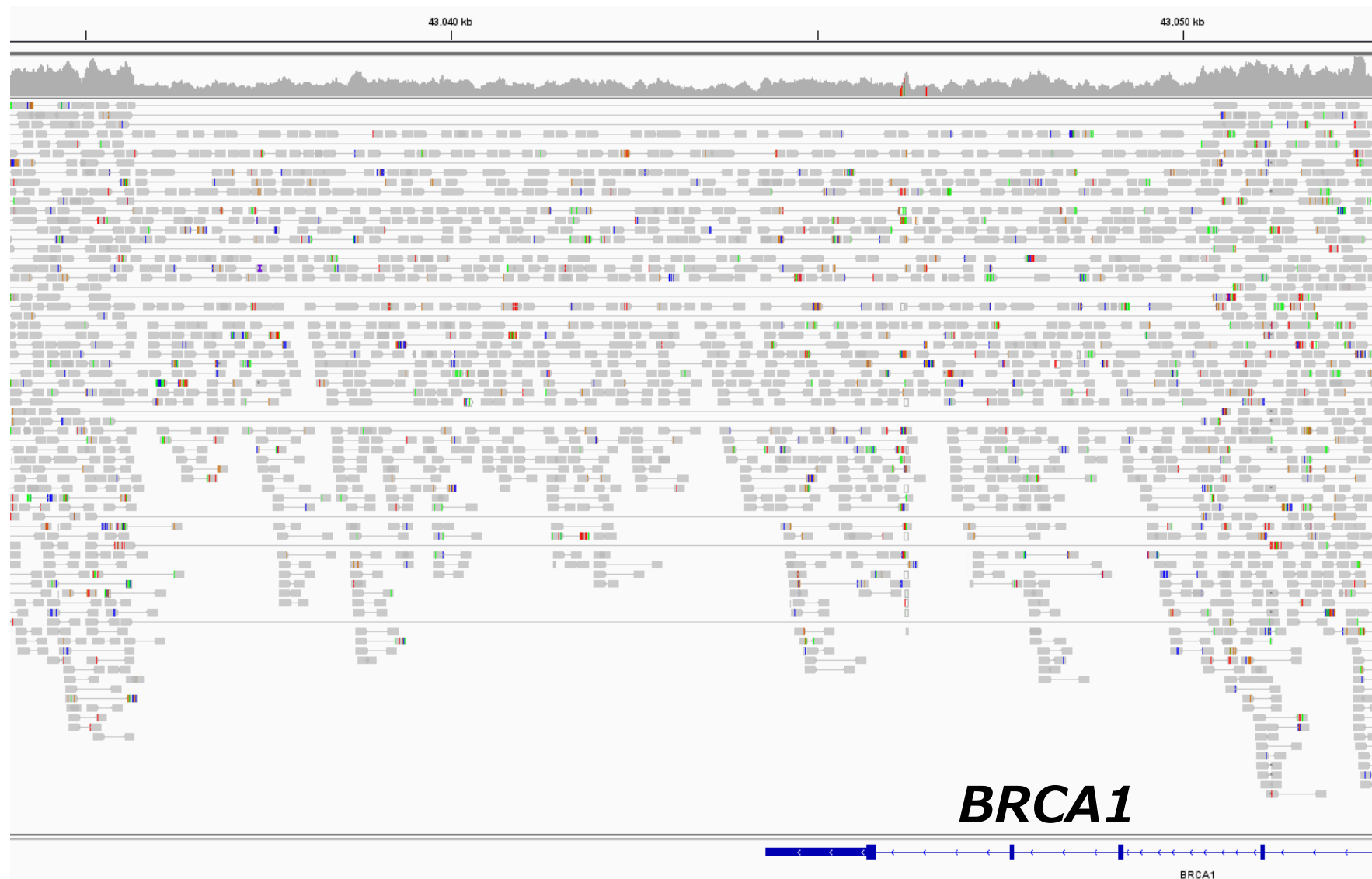
# BRCA1 deletion (血液検体 IGV)



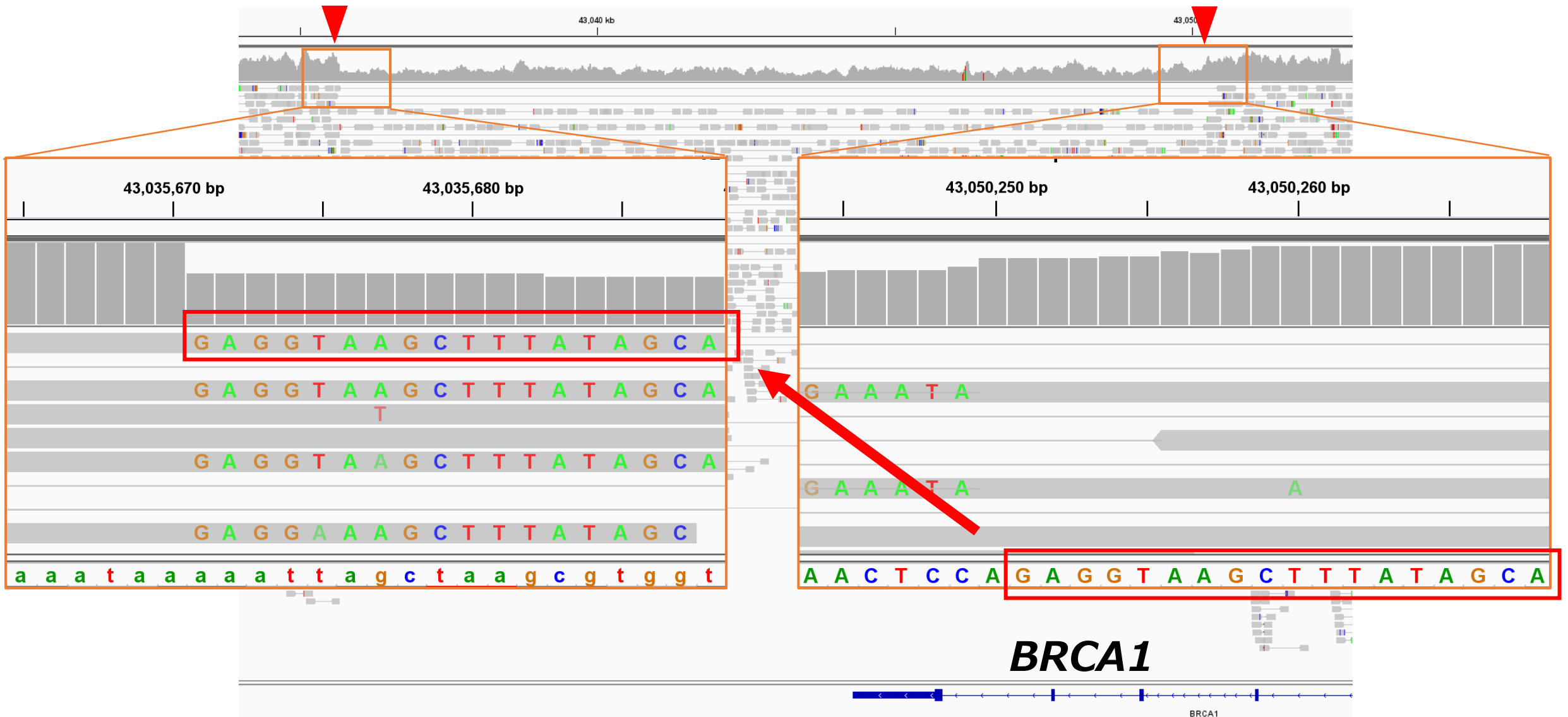
# BRCA1 deletion (血液検体 IGV)



# BRCA1 deletion (血液検体 IGV)

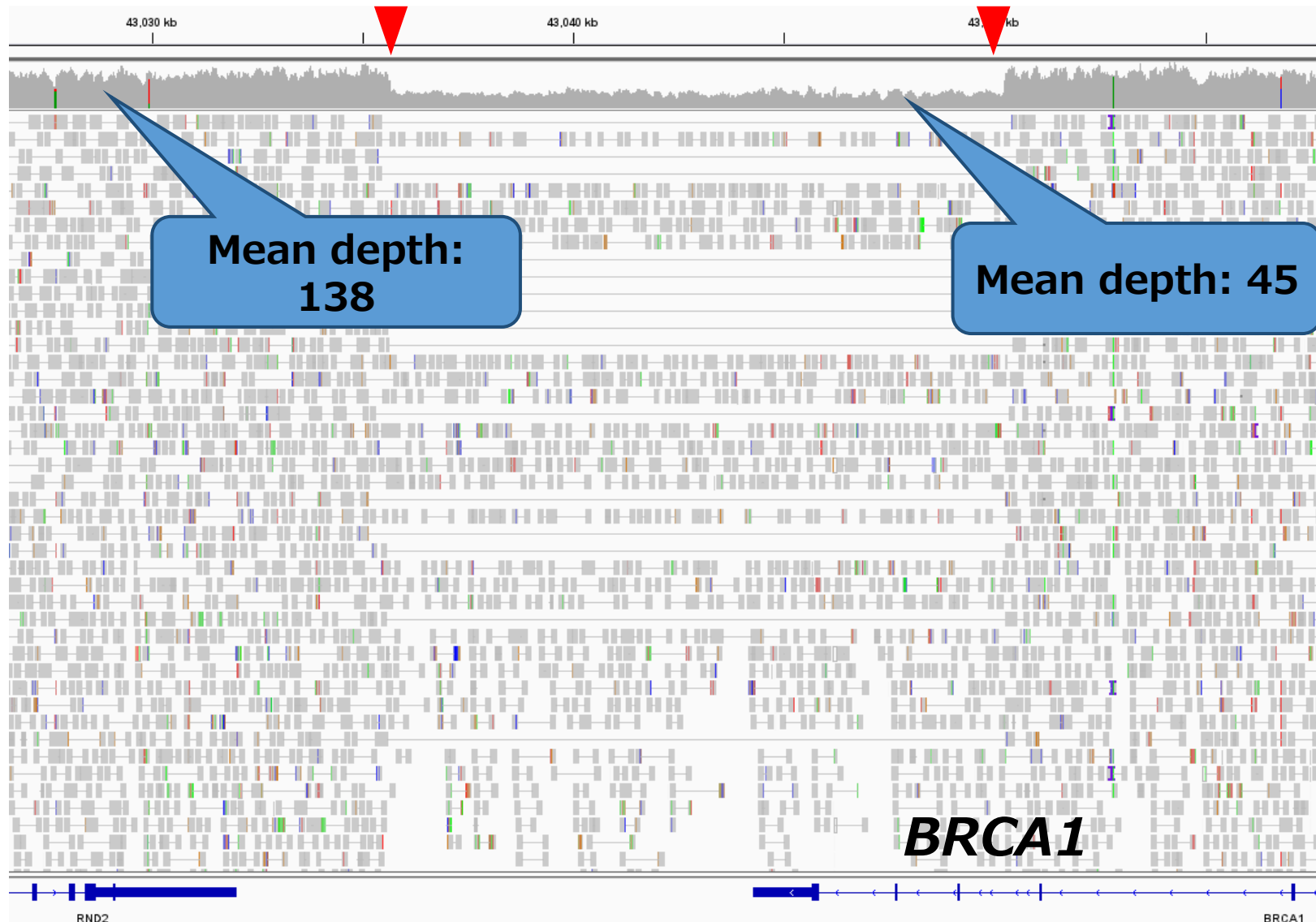


# BRCA1 deletion (血液検体 IGV)





# BRCA1 deletion (腫瘍組織検体 IGV)



# 治療選択

## エキスパートパネルによる検討結果

	標的遺伝子名	標的遺伝子異常の種類	推奨治療薬	エビデンスレベル	治験の有無
【第一候補】	<i>BRCA1</i>	exons 22-24 deletion	Olaparib	A	有

【二次的所見】	遺伝子名	バリエーションの種類	Pathogenicity	ACMG開示対象 <sup>1</sup>	小杉班 開示推奨度 <sup>2</sup>
	<i>BRCA1</i>	exons 22-24 deletion	Deleterious	○	AAA

### 【二次的所見評価・結果開示におけるポイント】

- ✓ 遺伝性腫瘍を疑う臨床的背景 → 父方血縁者の乳がん (若年発症者あり)、卵巣がんの家族歴
- ✓ バリエーションの評価 → ACMG/AMPガイドライン<sup>3</sup>で likely pathogenic (PVS1, PM2)
- ✓ 関連がん (on-tumor) 発症者での病的バリエーション検出
- ✓ 本人の治療への影響、at riskとなる血縁者の存在

1. Miller, David T., et al. *Genetics in Medicine*. 2023. (ACMG SF v3.2 list)

2. 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 (Ver3.1) <https://www.amed.go.jp/content/000087774.pdf>

3. Richards S., et al. *Genetics in Medicine*. 2015.

# 遺伝カウンセリングのポイント

## ➤ 今回得られた所見についての説明

- *BRCA1*遺伝子において遺伝性の、おそらく病的と考えられるバリエーションが検出された。
- 診療に用いるためには確認検査が必要と考えられる。
- *BRCA1*病的バリエーションを保持している場合、卵巣がんのほか乳がん等の疾患発症リスクが高くなることが知られている。

## ➤ 発端者の今後の治療・健康管理に与える影響

- *BRCA*陽性卵巣がん初回化学療法後の維持療法として、PARP阻害剤（Olaparib等）が保険適用となっている。
- 卵巣がんの治療状況をみながら、乳がんのサーベイランス、リスク低減手術を検討。

## • 血縁者への遺伝学的影響に関する情報共有・遺伝学的検査

- 発端者（III-3）の子供（IV-1, 2）や同胞（III-4, 5）はそれぞれ50%の可能性で遺伝している。遺伝学的検査で陽性となった場合、健康管理につなげることが可能である。検査のメリット・デメリットの説明を受けたうえで、検査を行うかどうかは本人の自由意思による。
- 乳がん（III-1）、卵巣がん罹患した血縁者は、同様に*BRCA1/2*遺伝学的検査が保険適用となり、検査陽性となった場合には、サーベイランスやリスク低減手術も保険適用となる。

# Discussion point (2)

## ➤ 血縁者への遺伝学的影響に関する情報共有・遺伝学的検査（続き）

- 未発症血縁者の場合、*BRCA1/2*遺伝子の遺伝学的検査は自費での対応となる。現状では保険適用外の検査で陽性となった場合、その後のサーベイランスや先制医療も保険適用外となっている。
- 検査を行わない場合でも、がん発症リスクを認識したうえでのがん検診など対策を行う重要性を説明する。
- 特に女性で*BRCA1*病的バリエーションを有することが分かった場合（例えばIV-2）、予防的卵巣卵管摘出術は妊娠・拳児希望の有無や更年期症状の対応について、確認しながら検討する。
- At riskとなる小児の血縁者の遺伝学的検査について：  
がん発症リスクは一般に成人期以降であることから、遺伝学的検査は本人の理解度に応じて成人期以降に検討する。

# Discussion point (2)

➤ WGSはまだ研究段階であり、精度確保が十分とはいえないことから、現状診療に用いるためには確認検査が必要 \* 詳細は第3章を参照

※本症例では**生殖細胞系列の遺伝子異常 (構造異常)** が検出されている。  
⇒ 確認検査として、**どのような条件を満たす検査が適切でしょうか？**

# Discussion point (2)

➤ WGSはまだ研究段階であり、精度確保が十分とはいえないことから、現状診療に用いるためには確認検査が必要 \* 詳細は第3章を参照

※本症例では生殖細胞系列の遺伝子異常 (構造異常) が検出されている。

- ① 血液 (非腫瘍) 検体を対象とした、または腫瘍/非腫瘍を区別可能
- ② 比較的大きな構造異常を検出可能

# 確認検査についての検討

- WGSはまだ研究段階であり、精度確保が十分とはいえないことから、現状診療に用いるためには確認検査が必要 \* 詳細は第3章を参照

※本症例では**生殖細胞系列の遺伝子異常 (構造異常)** が検出されている。

- ① 血液 (非腫瘍) 検体を対象とした、または腫瘍/非腫瘍を区別可能
- ② 比較的大きな構造異常を検出可能

の条件を満たす確認検査として、下記の検査が可能である。

検査の種類	検査対象	特徴・留意点
<b>BRCAAnalysis<sup>®</sup></b>	血液	<b>BRCA1/2 生殖細胞系列バリエーション</b> 検出を目的とする。 <b>コピー数解析</b> を併用しており、今回のような構造異常検出も可能。
<b>MLPA</b> (例:FALCO HBOCシングルサイト*)	血液	今回の <b>構造異常検出に適している</b> 。但し保険適用外であり、基本的に <b>自費</b> での対応となる。

\*サンガー法またはMLPA法により既知のバリエーションの有無を検査可能。血縁者診断に用いられることも多い。

MLPA: multiplex ligation-dependent probe amplification

# 確認検査についての検討

- 確認検査として、保険診療下でBRCAAnalysis<sup>®</sup>を実施し  
BRCA1 exon 22-24 deletionが確認された。

※本症例は卵巣がんのため保険適用での遺伝学的検査を実施できるが、自費での対応となるがん種が多いことにも留意が必要。

他のBRCA1バリエーションを検出可能な検査について…

- myChoice<sup>®</sup>診断システムは腫瘍検体を用いたBRCA1/2体細胞変異検出を目的としており、生殖細胞系列由来の区別はできない。
- **FoundationOne<sup>®</sup>CDx**はT-only (腫瘍検体を用いて体細胞変異検出を目的とした) パネルであり、生殖細胞系列バリエーションの確認検査として不適。また、構造異常が検出されることはあるものの、添付文書に明示された検出対象ではないため確認検査としては不適。
- **FoundationOne<sup>®</sup>Liquid**、**Guardant 360**はcell-free DNA/circulating tumor DNAを用いた検査で、生殖細胞系列由来であればアレル頻度が50%前後になると想定されるが、確定的ではない。構造異常が検出されることはあるものの、添付文書に明示された検出対象ではない。
- **OncoGuide<sup>™</sup> NCCオンコパネル**、**GenMineTOP**は、腫瘍/非腫瘍をペアで解析し、体細胞/生殖細胞系列バリエーションの区別が可能だが、構造異常を検出対象としていないことから不適。



# まとめ

- WGSで検出された病的バリアントの患者への結果開示に際して、現状では**確認検査**が必要。
- 治療選択を主目的としたWGS解析において、**二次的所見としての生殖細胞系列病的バリアントが同定**されることがある。二次的所見が検出される可能性について、十分説明したうえで、本人に（治療状況によっては家族にも）開示希望を確認する。
- 本症例はがん種（卵巣がん）より、元々BRCA1/2遺伝学的検査が保険適用される。一方、研究ベースでは様々ながん種で二次的所見が指摘される可能性がある。対応可能性を考慮したうえで、どの遺伝性疾患について開示すべきか検討が必要。
- アクショナブルな二次的所見が指摘された場合、**本人の治療だけでなく、血縁者の健康管理**につながるため、遺伝相談外来などの専門家への紹介が検討される。

# 症例番号5：症例サマリー

症例：25歳 男性

主訴：汎血球減少

Performance Status(PS)：1

既往歴/合併症：特になし

アレルギー歴：なし

生活歴：喫煙（－） アルコール：機会飲酒

家族歴：なし

診断までの経過

生来健康、健康診断で汎血球減少を指摘され、近医を受診。骨髄検査を施行され、MPO陰性、CD10,19,22,TdT陽性のlymphoblast を73.4%認めた。

白血病キメラスクリーニング陰性、核型分析（G-banding）46XY[20/20]

**フィラデルフィア染色体陰性急性リンパ性白血病（ALL）と診断**

MRDマーカーとなるような分子異常、表面マーカーも設定できず

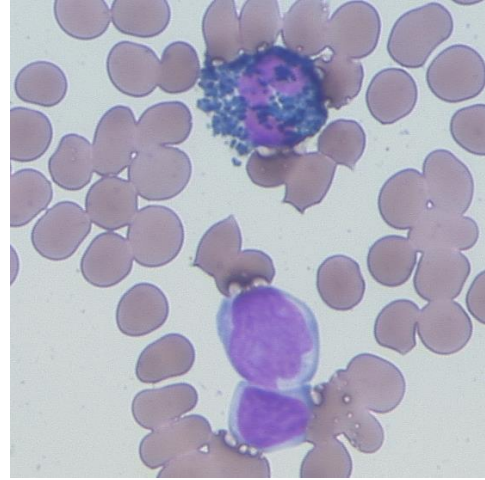
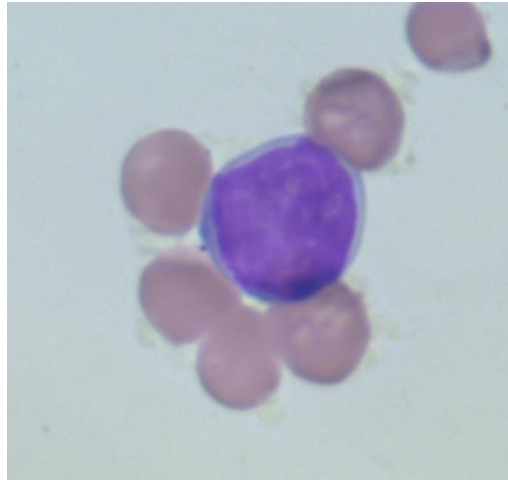
【germlineの返却希望の有無】 有

# 末梢血、骨髄の検査所見

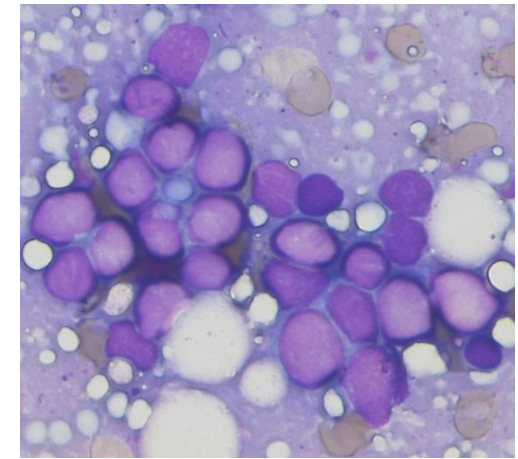
ライト・ギムザ

MPO(-)

末梢血像

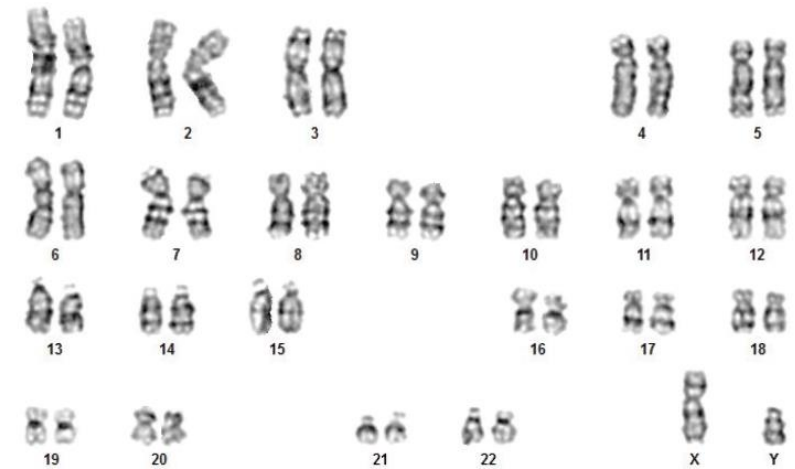


骨髄標本



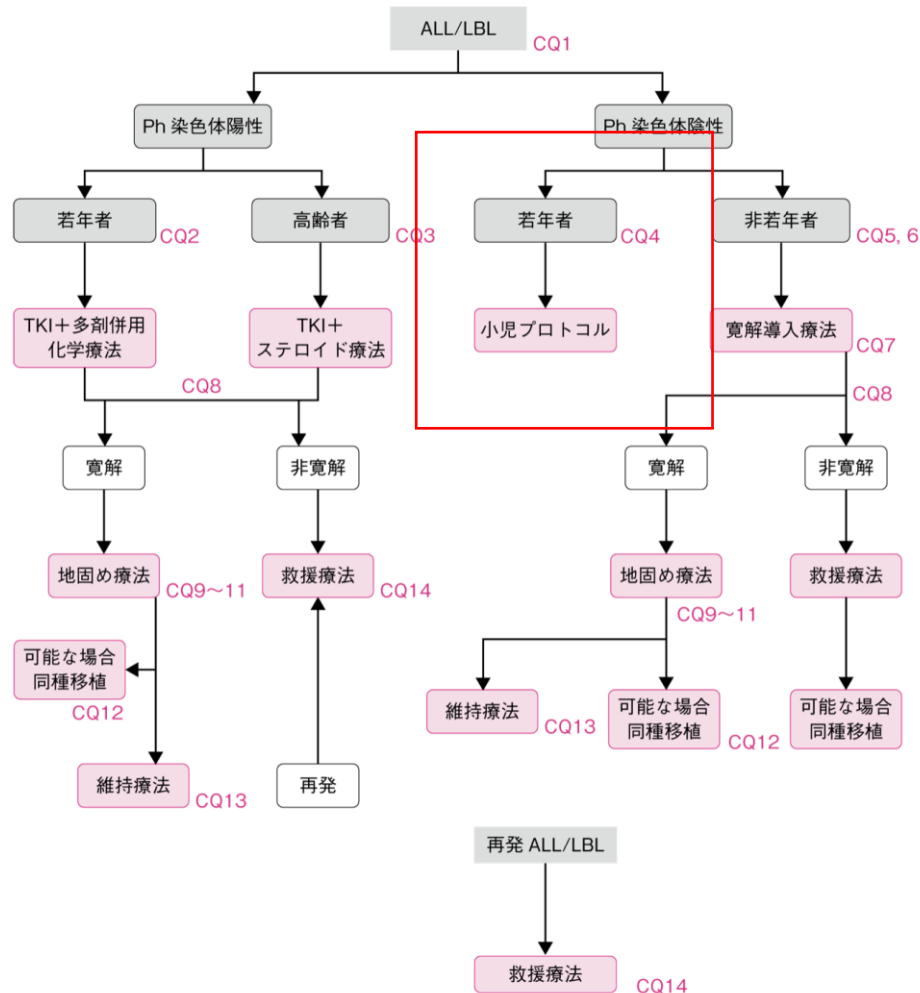
有核細胞数 /ul	巨核球数 /ul	blast %
11,000	<3	81.2

骨髄核型  
46XY[20/20]



# 臨床経過

## 造血器腫瘍ガイドライン2018 ALL治療プロトコル



- Ph染色体陰性の若年者(思春期～30歳までの成人)は小児のプロトコルで治療することが推奨される。
- 小児プロトコルを基にした治療(GRALL2003)での15歳～45歳における寛解率は95%と良好であり、必ずしも治療後に造血幹細胞移植を考慮するわけではない
- 代わりに小児では、リスク層別化とともに、治療当初のMRDマーカー減少が重要であり、その反応性によって造血幹細胞移植を検討する。

=>リスク層別化、MRDマーカー探索のためにゲノム解析を実施

# 各グループ内でディスカッション（1）

- ・ 本症例で全ゲノム解析を行う意義、有用性としてどのようなものが考えられますか？
- ・ 全ゲノム解析を行う場合、どのタイミングがよいと考えられますか？

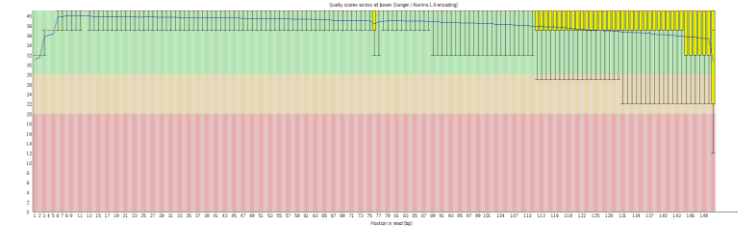
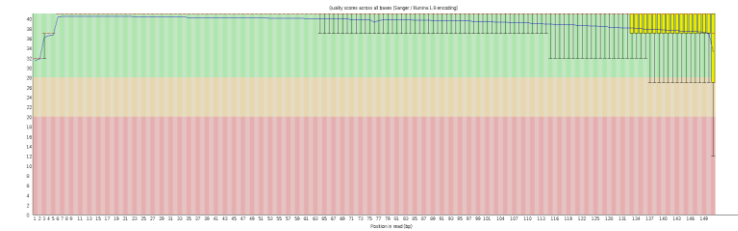
【解析の意義、有用性】

【解析に適したタイミング】

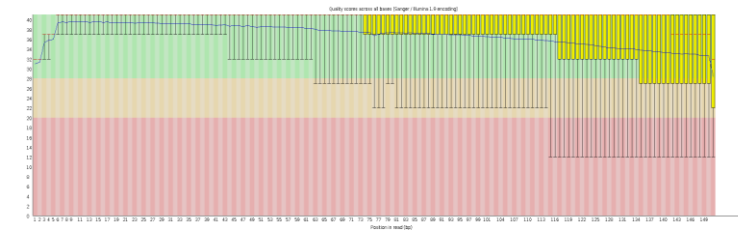
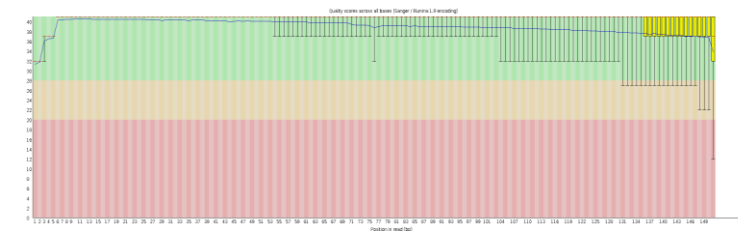
# ゲノム解析結果(QC)

Item	Result
Sequencing	Whole genome sequencing
Sequencing platform	HiSeqX
Tumor sample	Bone marrow
Normal control	Oral swab
Tumor content	98%
Call platform	Genomon-Pipeline 2.6.2 Parabricks v3.6.0 GATK 4.0.4
Per sequence QC	%>=Q30 95.7% (tumor) / 91.2% (normal) %>=Q20 99.6% (tumor) / 99.3% (normal)
Depth coverage	20x 99.7% (tumor) / 73.5% (normal) 30x 99.0% (tumor) / 22.9% (normal) 50x 93.0% (tumor) / 0.5% (normal)
Average depth	76.2 (tumor) / 24.3 (normal)
Mapped reads	99.6% (tumor) / 94.7% (normal)
Duplicated reads	24.1% (tumor) / 38.0% (normal)

Base quality (tumor)



Base quality (normal)



# ゲノム解析結果(Mutation call)

- SNV: no significant mutations
- SV: 下記異常を検出

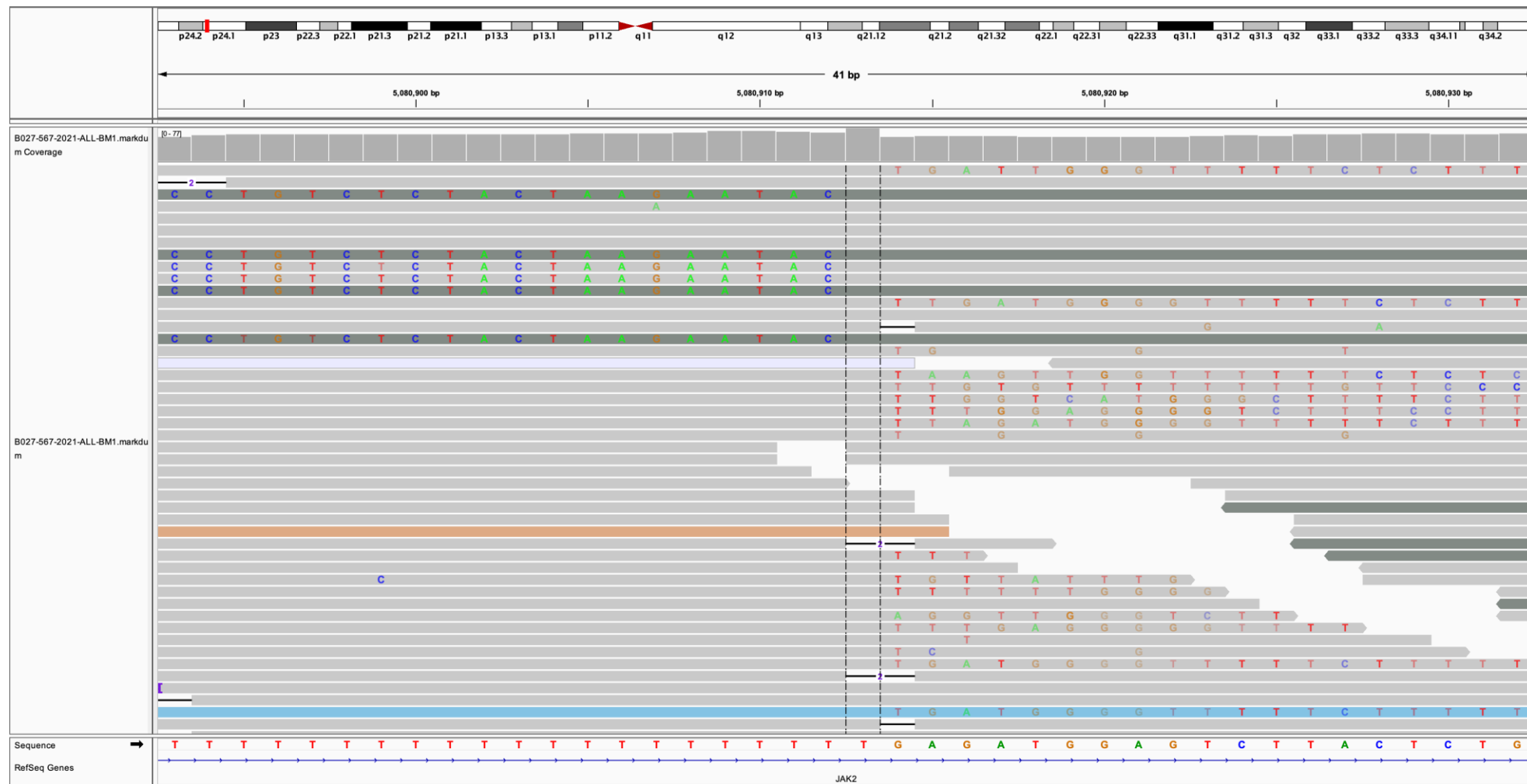
Chr1	Position1	Dir1	Chr2	Position2	Dir2	Mode	Gene1	Gene2
22	23566914	+	9	5080913	-	translocation	BCR	JAK2

VAFは0.1931

# BCR::JAK2のbreak point確認(JAK2側)

JAK2  
intron18(NM\_004972)

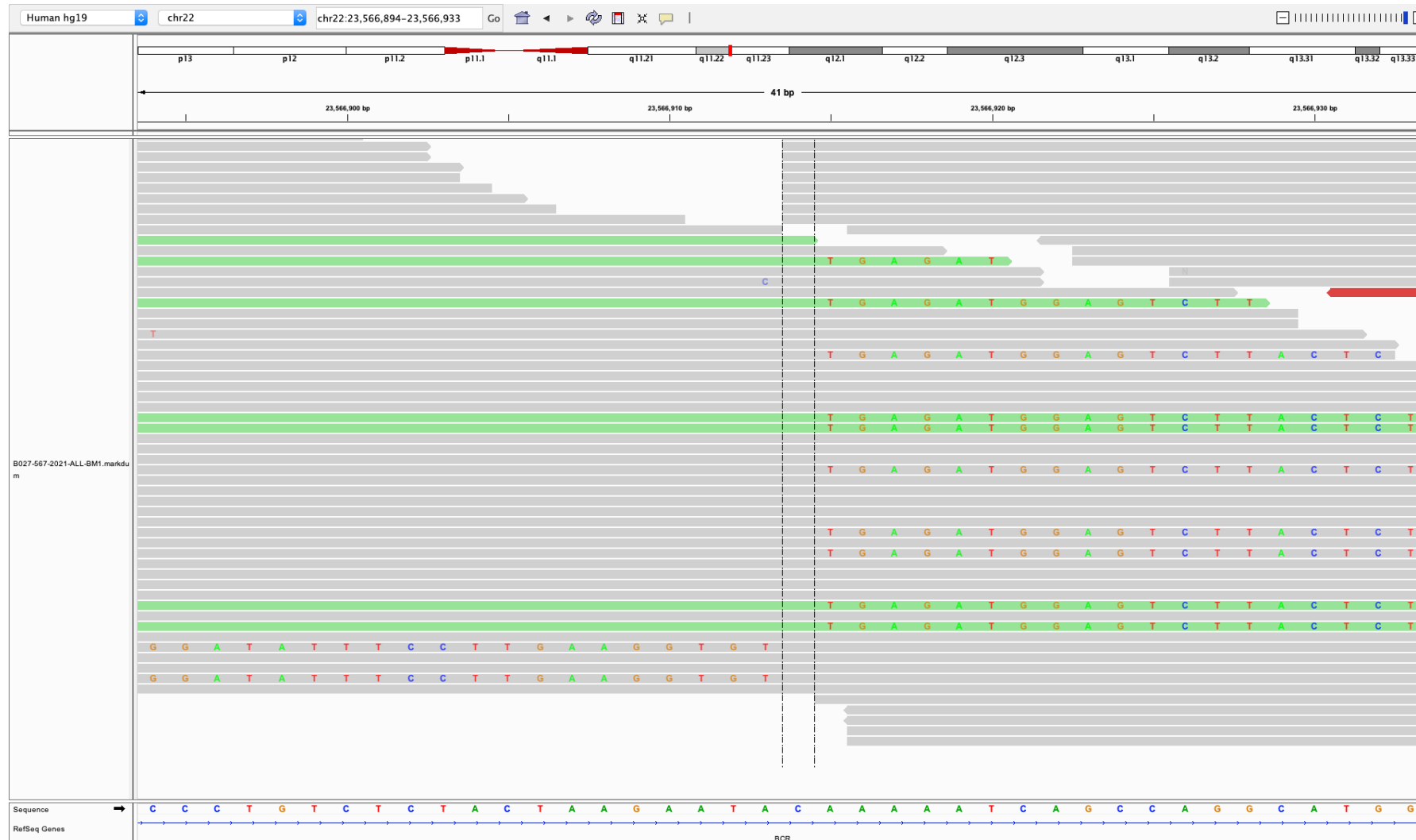
p.P811とp.D812の間の領域





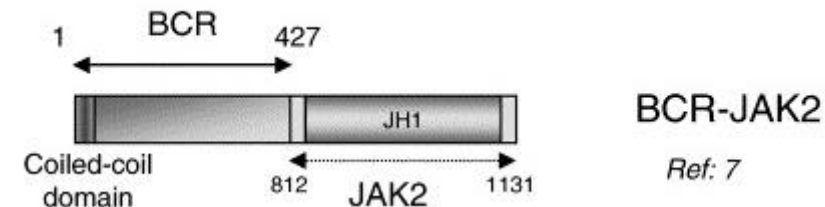
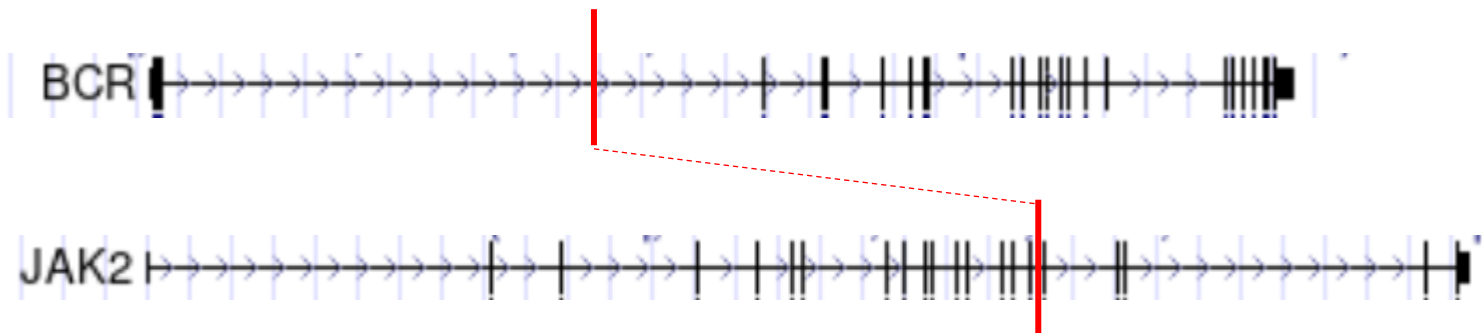
# BCR::JAK2のbreak point確認(BCR側)

## BCR intron 1



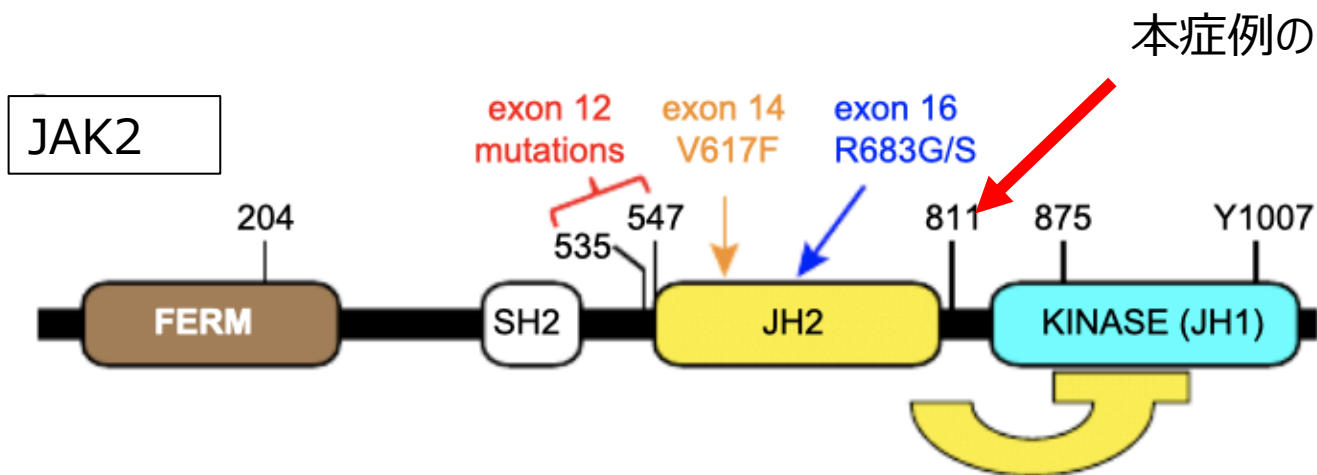
# BCR::JAK2の構造

BCR intron1 と JAK2 intron 18の間の転座



BCRの5'側とJAK2の3'側が融合

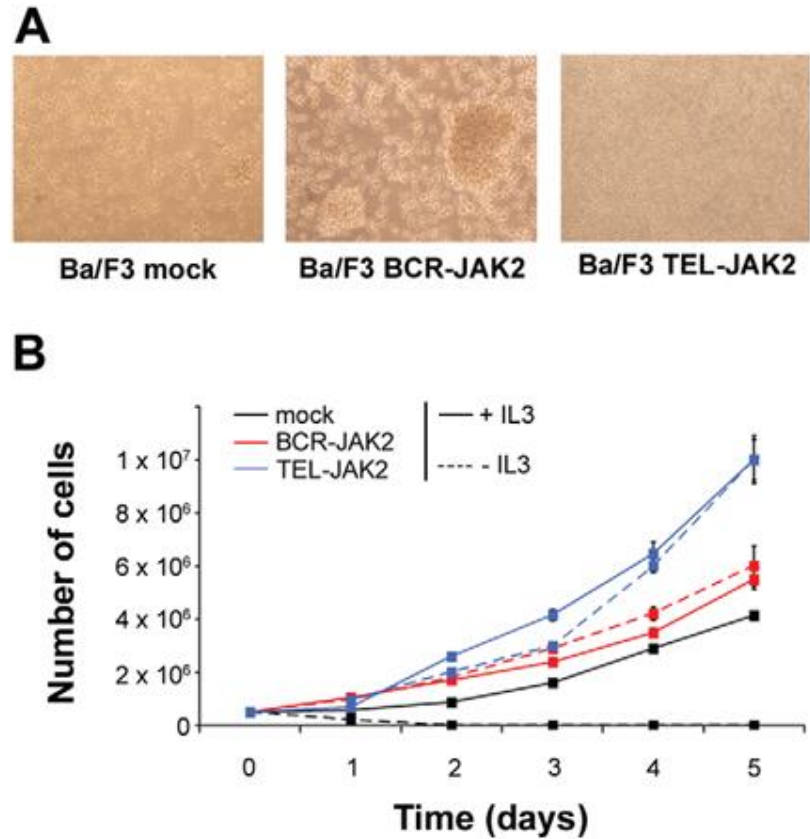
Biochemical Pharmacology 71(6), 713-721



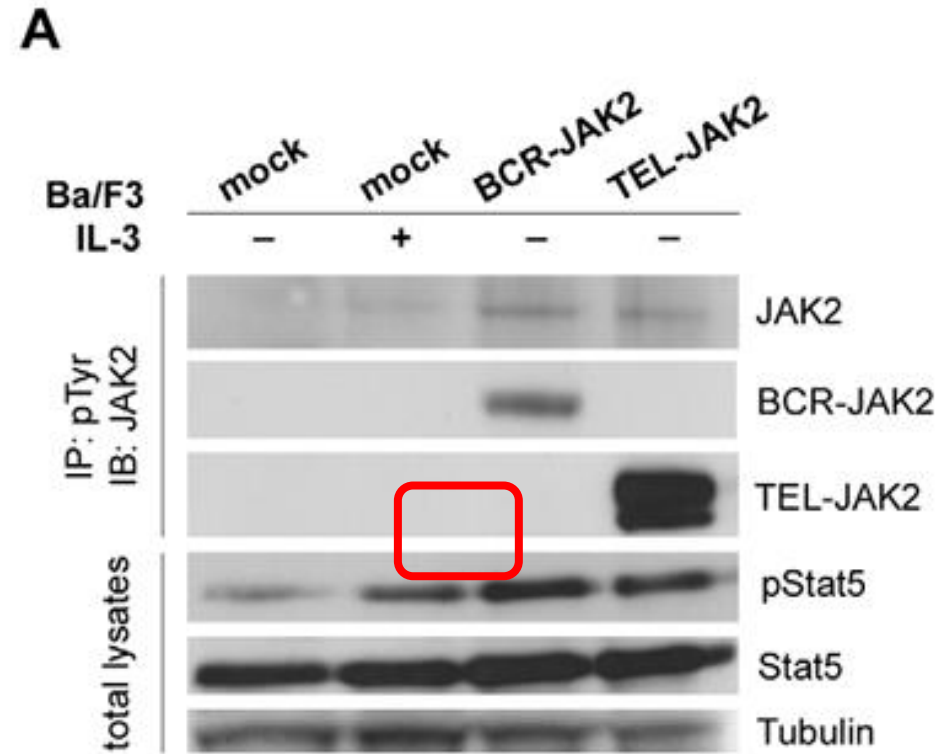
JH2ドメインは、JH1のキナーゼ活性を抑制する。811~812番目のアミノ酸の間で転座点を持つこのキメラタンパクは、JH2からの抑制から解除され、恒常性活性化を有する

さらにBCRはOligomerization domainを有し、JAK2のdimer化を通じてさらに活性化する

# BCR::JAK2の活性化の実証



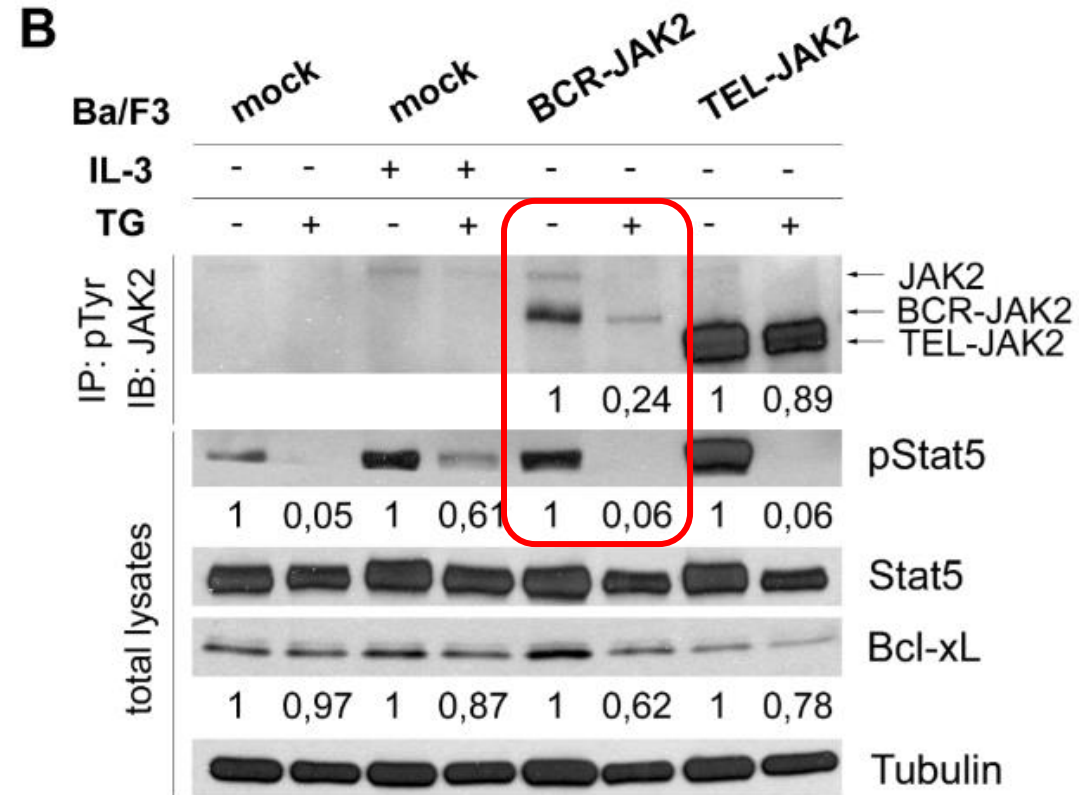
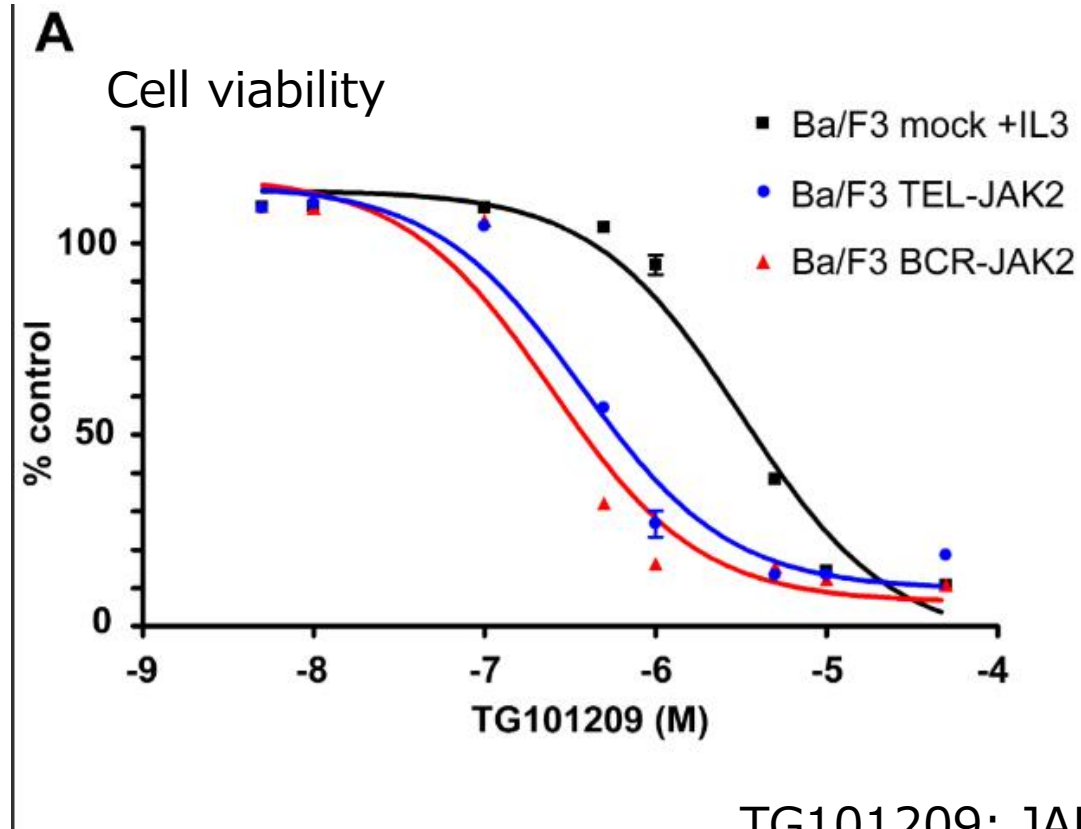
Ba/F3にBCR-JAK2を導入すると、IL3非依存性の増殖能を獲得する



Ba/F3にBCR-JAK2を導入すると、JAK2の下流のStat5の活性化が生じる

# BCR::JAK2に対するJAK阻害剤

BCR::JAK2 導入Ba/F3に対するJAK阻害剤の作用



本邦ではJAK阻害剤 (ruxolitinib) が、骨髄増殖性腫瘍に対して承認されており、適用外使用の手続きを踏めば、使用可能

# BCR::JAK2に対するJAK阻害剤の臨床効果

- BCR-JAK2融合を有する疾患に対するJAK2阻害薬の効果は限定的であり、BCL2阻害薬を併用することで効果が挙がるという報告もある。  
Case Rep. Hematol., 2021, 2348977 (2021)

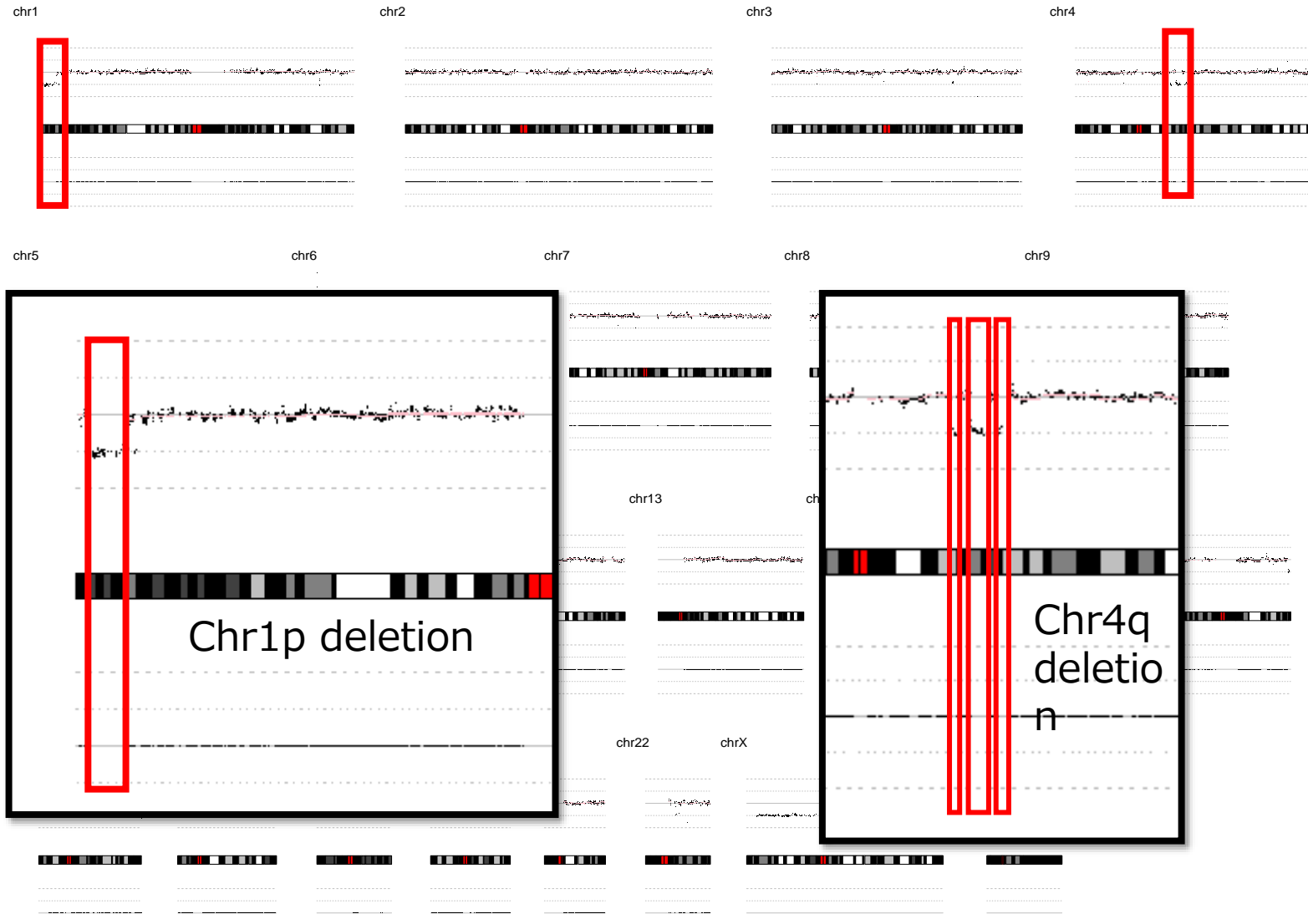
## BCR::JAK2陽性造血器腫瘍に対する治療のまとめ

Reference	Age	Sex	Disease	Treatment	Follow-up
Griesinger et al. [2]	63	F	CML-like MPD, myeloid blast crisis	Imatinib, hydroxyurea, interferon-alpha	Complete hematological response. 20 months after diagnosis, she developed myeloid blast crisis and died.
Kantarcioglu et al. [3]	64	F	MDS	Not described	Died 3 months after diagnosis
Cuesta-Domínguez et al. [4]	58	M	B-ALL	Not described	Not described
Cirmena et al. [5]	67	F	AML	Not described	Not described
Tirado et al. [6]	14	M	B-ALL	Not described	Not described
Snider et al. [7]	59	M	MPN with eosinophilia, MPAL	Hydroxyurea, chemotherapy, allo-SCT	Transformation to MPAL 12 months after diagnosis. No evidence of disease 30 days after allo-SCT.
Elnaggar et al. [8]	84	M	CML-like MPD	Imatinib	Lost to follow-up
Schwaab et al. [10]	n/a	n/a	Myeloid neoplasm	Ruxolitinib 20 mg BID, allo-SCT	Complete hematological and cytogenetic remission on ruxolitinib. Relapsed after 18 months upon which referred for allo-SCT.
Schwaab et al. [11]	69	M	MDS/MPN	Ruxolitinib 20 mg BID, allo-SCT	Complete hematological, cytogenetic, and molecular response. AlloSCT while in remission
He et al. [14]	36	F	MPN with eosinophilia	Dasatinib, allo-SCT	No response of dasatinib. No evidence of disease 18 months after allo-SCT.
Bellesso et al. [15]	54	M	BCR-ABL <sup>-</sup> CML	Imatinib, dasatinib, allo-SCT	No response of imatinib or dasatinib. Died of aGvHD 53 days after allo-SCT
Impera et al. [16]	49	F	MPN-unclassifiable	Imatinib, dasatinib peg-interferon	No initial response with imatinib or dasatinib. Partial hematological response with peg-interferon
Lane et al. [17]	44	M	Atypical CML with leukemia cutis	Not described	Not described
Thakral et al. [18]	31	M	MPN with eosinophilia	Hydroxyurea, allo-SCT	No evidence of disease three months posttransplantation

CML, chronic myeloid leukemia; MPD, myeloproliferative disorder; MDS, myelodysplastic syndrome; B-ALL, B-cell acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; MPN, myeloproliferative neoplasm; MPAL, mixed phenotype acute leukemia; allo-SCT, allogeneic stem cell transplantation; BID, twice a day; aGvHD, acute graft-versus-host disease; F, female; M, male.

TKIやJAK阻害剤を使用されることが多い。治療反応性は症例によって異なり、標準治療は確立していない

# ゲノム解析結果(Copy number changes)



1pおよび4qにdeletionを認めるが、ALLのcommon affected regionとは異なり、driverとの関与は不明

# 各グループ内でディスカッション（2）

- ・ WGS検査のValidation法としてどのような解析法が考えられますか？
- ・ 患者還元に向けて、検査精度保証がされている検査法はありますか？

【WGS検査のValidation法】

【検査精度保証の有無】

# 症例の考察

## BCR::JAK2陽性腫瘍の分類

BCR::JAK2陽性の造血器腫瘍は様々な表現型をとる。骨髄性白血病、骨髄増殖性腫瘍、リンパ性白血病など。好酸球増多を伴う事が多い。そのような病型をまとめたものとして、WHO分類（4th改訂版）には **Myeloid/Lymphoid neoplasms with eosinophilia and gene rearrangement** という一群があり、これにBCR::JAK2陽性腫瘍も含めるべきという意見がある。実際にこの疾患群にはPCM1::JAK2という別のJAK2転座が含まれる。

一方、ALLにおいて、キナーゼやサイトカイン受容体の活性化に関連した遺伝子異常を特徴とする一群の症例を認め、**Ph-like ALL**とよばれる。

Ph-like ALLは、転座によってJAK-STAT系 (CRLF2, EPOR, JAK2)の活性化、もしくはABL関連因子 (ABL1, ABL2, PDGFRB, CSF1Rなど)の活性がみられ、BCR::JAK2も比較的よくみられる。本症例は好酸球増多を認めず、臨床的にはPh-like ALLに含めるべき病態と考える。

## BCR::JAK2陽性腫瘍の治療

本症例はチロシンキナーゼ経路の活性亢進を認め、チロシンキナーゼ阻害剤が有効であることが示された。臨床においてこのような症例におけるチロシンキナーゼ阻害剤の投与へのプロセスの整備が必要である。

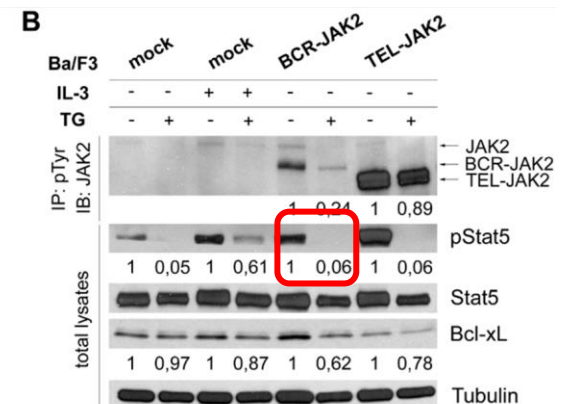
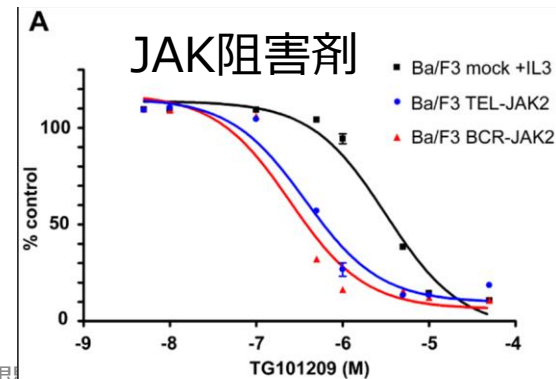
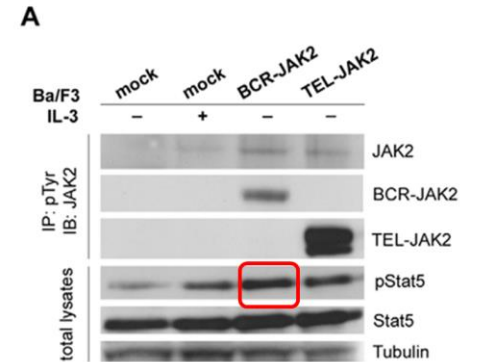
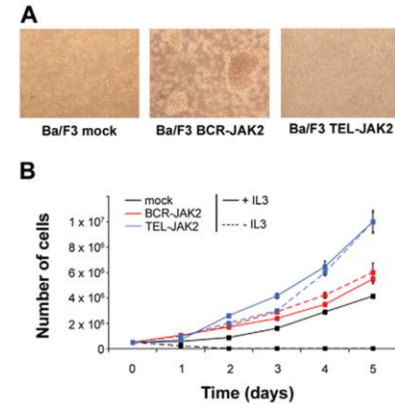
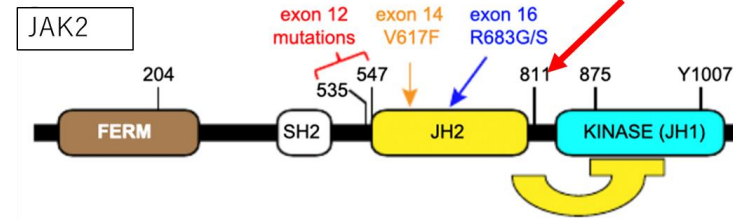


# 臨床還元の要件を整理

- 変異の検出と確認 ←
- 既知の知見から変異の影響が推測可能 ←
- Vitroの実験で影響が確認 ←
- 既知の知見から薬剤の効果が推測可能 ←
- Vitroの実験で証明 ←
- 実際の投与例が報告済み ←

## • BCR-JAK2変異

本症例のbreakpoint



# 監修者

本テキストの監修者は下記の通りとなります。

監修者	所属
織田克利	東京大学大学院 医学系研究科 統合ゲノム学分野 教授
深田一平	がん研究会有明病院 ゲノム診療部、乳腺センター・乳腺内科

本テキストに掲載する著作物の複製権、上映権、譲渡権、公衆送信権（送信可能化権を含む）は厚生労働省が保有します。本テキストを無断で複製する行為（コピー、スキャン、印刷など）は、著作権法上で限られた例外（「私的使用のための複製」など）を除き禁じられています。