

9.レアバリエント

順天堂大学医学部附属順天堂医院ゲノム診療センター センター長
岡崎康司

CONTENTS

1. 遺伝子の復習

2. レアバリエーションの遺伝様式

3. 遺伝性疾患の概要

4. レアバリエーションの疾患について相談されたら

5. TAKE HOME MESSAGE

CONTENTS

1. 遺伝子の復習

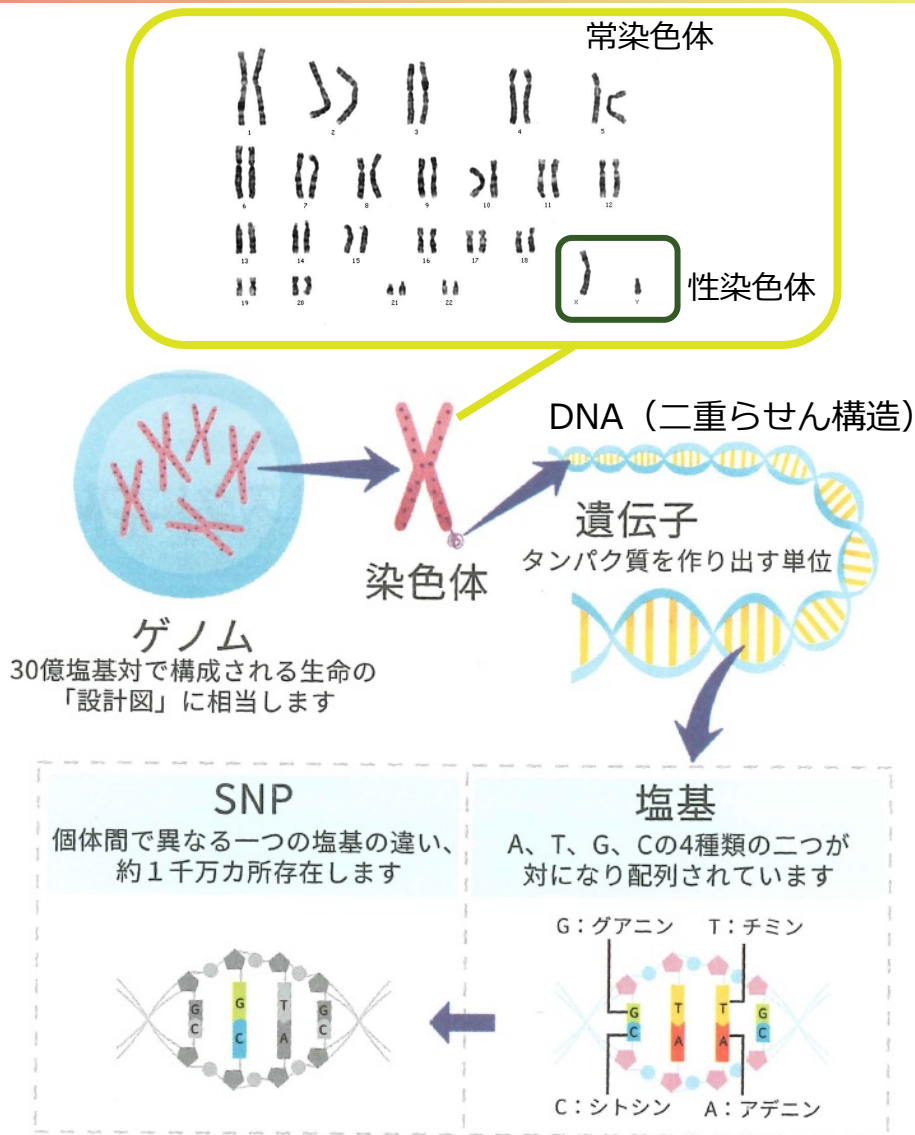
2. レアバリアントの遺伝様式

3. 遺伝性疾患の概要

4. レアバリアントの疾患について相談されたら

5. TAKE HOME MESSAGE

遺伝の基礎知識



ゲノム

人間が持っている全ての遺伝情報。

DNA (デオキシリボ核酸)

DNAは、リン酸、糖、塩基からなるヌクレオチドという構成単位が鎖状に繋がっており、これを塩基配列という。2本のヌクレオチド鎖がA-T、G-Cで塩基対を作り、相補的な二重らせん構造をしている。人間では約30億塩基対もっている。

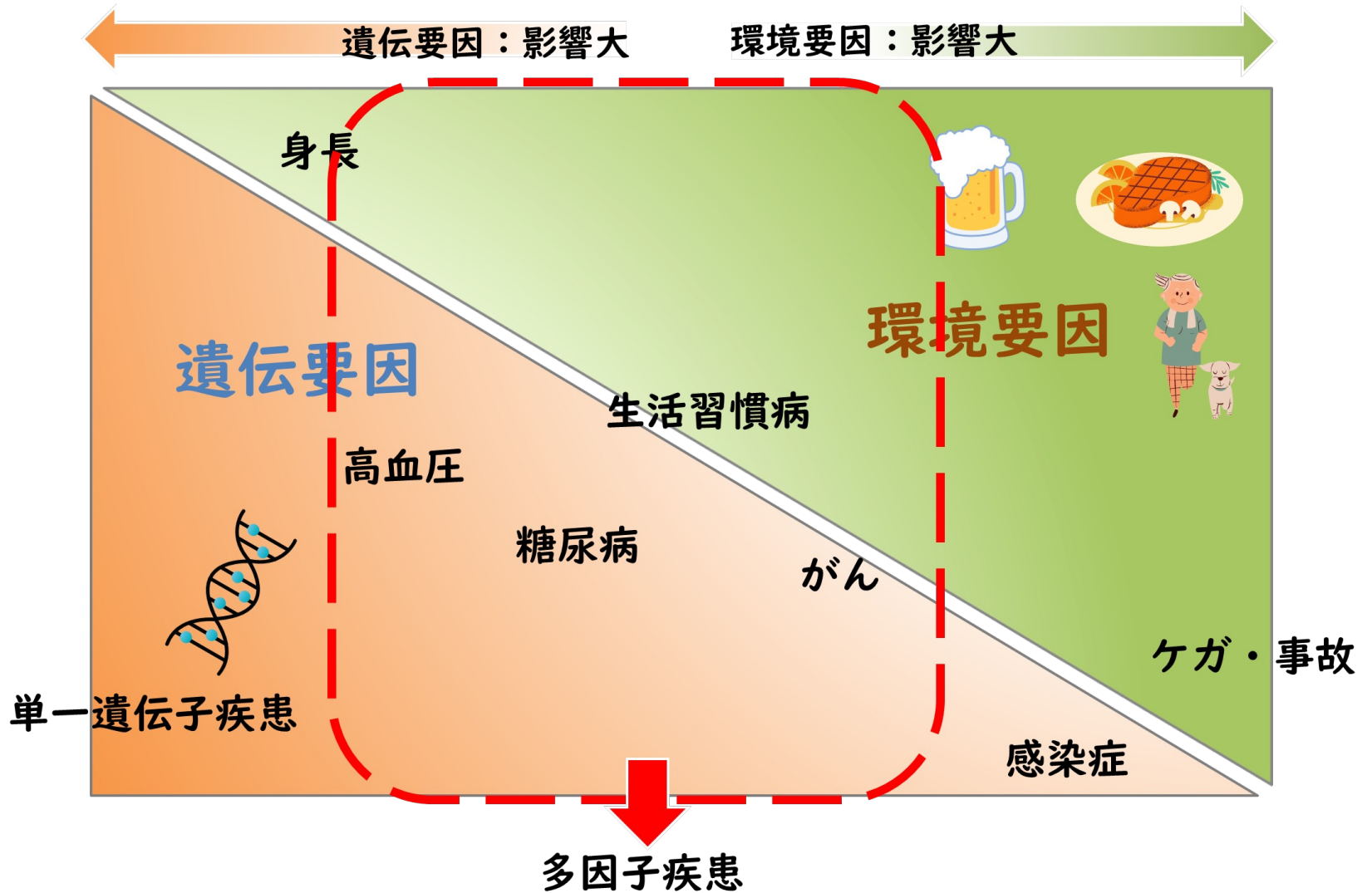
染色体

染色体はDNAがヒストンというタンパク質に巻きつき、折りたたまれ棒状に束ねられており、細胞が分裂する際に現れる。人間は23対46本あり、そのうち、22対44本は常染色体、残りの1対2本は性別を決める性染色体である。(男性: XY、女性: XX)

遺伝子

DNAの中で、さまざまなたんぱく質を作る設計図にあたる部分。人間には約2万個の遺伝子があり、両親それぞれから情報を受け取っている。

遺伝要因と環境要因



遺伝子に関わっている疾患（遺伝性疾患）

- **単一遺伝子疾患**

ある遺伝子の変化で発症

- **染色体異常症**

染色体に含まれる複数の遺伝子の過不足で発症

- **多因子遺伝病**

複数の遺伝的要因と環境要因の相互作用で発症

- **ミトコンドリア遺伝性疾患**

ミトコンドリアの中に存在するミトコンドリアDNAの変化によって発症

- **体細胞遺伝病**

体細胞に起こった遺伝子の変化によって発症
(もっとも一般的なものは「がん」)

バリエーションとは

・バリエーション (Variant) = 変異

遺伝子のDNA配列における特定の変化や多様性を指す。これにより、遺伝子の構造、機能、または発現に違いが生じ、個体の特性や特徴あるいは特定の疾患等に影響を及ぼす可能性がある。

- 良性 (benign)
- 病的 (pathogenic)
- 臨床的意義不明なバリエーション (VUS)

VUS (Variant of Uncertain Significance) とは
遺伝学的検査において、現時点ではその変異が病的かどうか区別がつかないものをいう。
今後の研究によってはVUSが疾患の原因となる変異の一つになる可能性がある。

レアバリエントとコモンバリエント

レアバリエント (Rare variant)

稀な変異

変異が集団全体の **1%未満** に認められるもの

メンデル遺伝の法則に従う
単一遺伝子疾患

遺伝性がん、心疾患など希少な
遺伝性疾患に関連するものが含
まれる

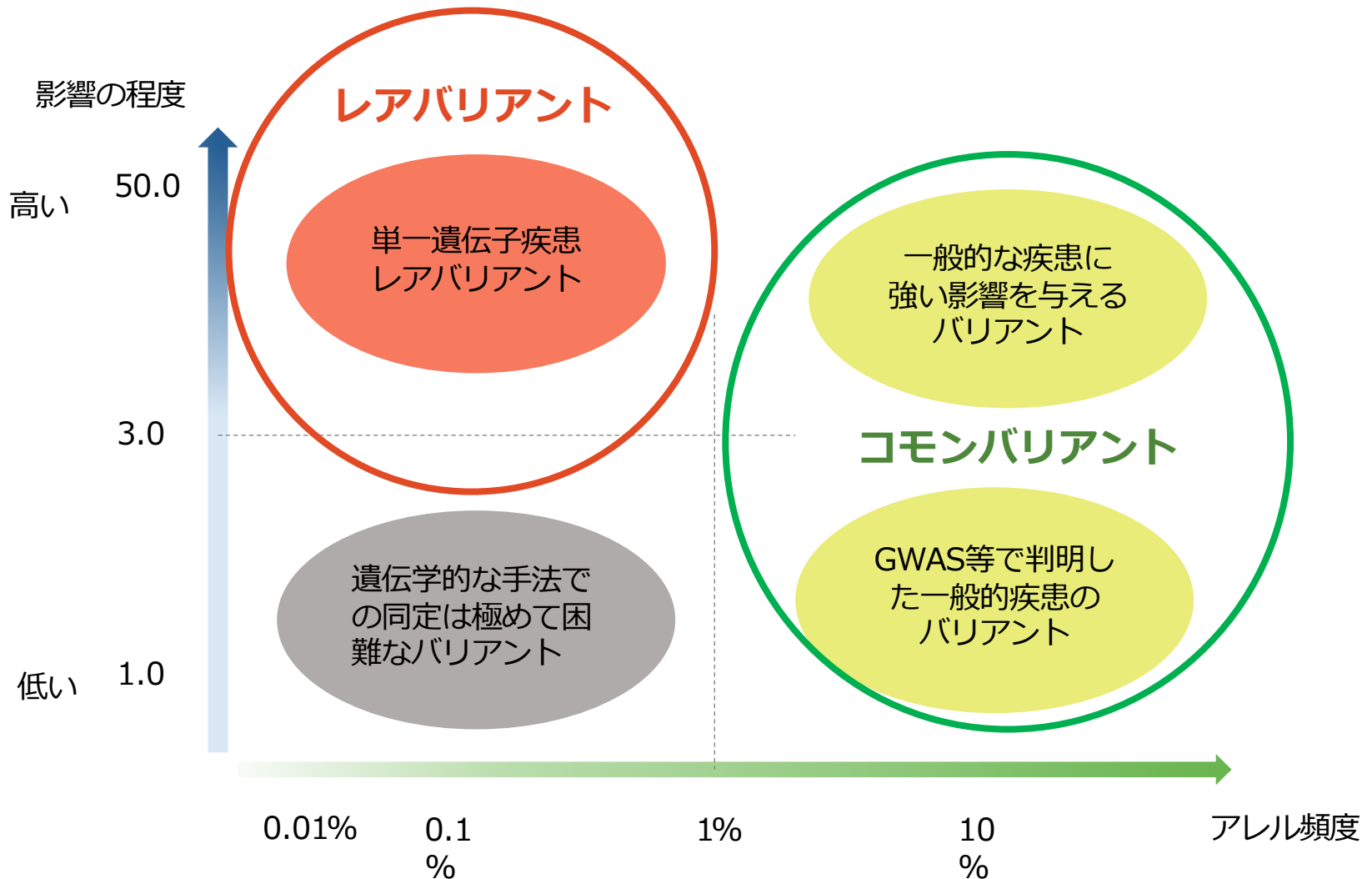
コモンバリエント (Common variant) ありふれた多型

変異が集団全体の **1%以上** に認められるもの

ゲノムワイド関連解析 (GWAS) 等
で明らかとなった多因子遺伝疾患

アルコール感受性、ABO式血液
型に関連する体質の他、心筋梗
塞、高血圧、糖尿病などに関連
するものも含まれる

バリエーションの頻度と影響の大きさ



CONTENTS

1. 遺伝子の復習

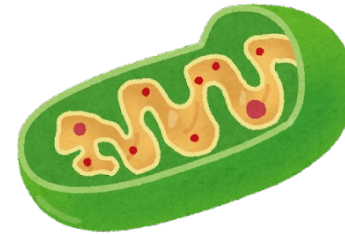
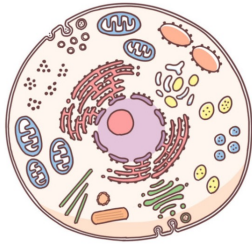
2. レアバリエントの遺伝様式

3. 遺伝性疾患の概要

4. レアバリエントの疾患について相談されたら

5. TAKE HOME MESSAGE

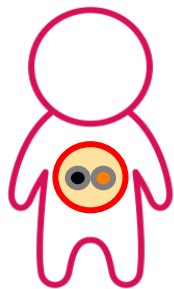
レアバリエーションの遺伝形式



- 常染色体顕性遺伝（優性遺伝）
- 常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）
- X連鎖性遺伝

- ミトコンドリア遺伝（母系遺伝）

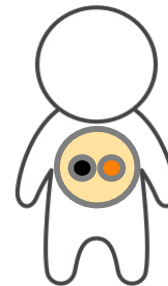
顕性（優性）



病気

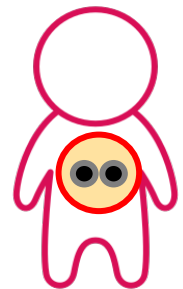
1対の遺伝子のうち
片方に変化がおこると
症状が現れる

潜性（劣性）



健常
(保因者)

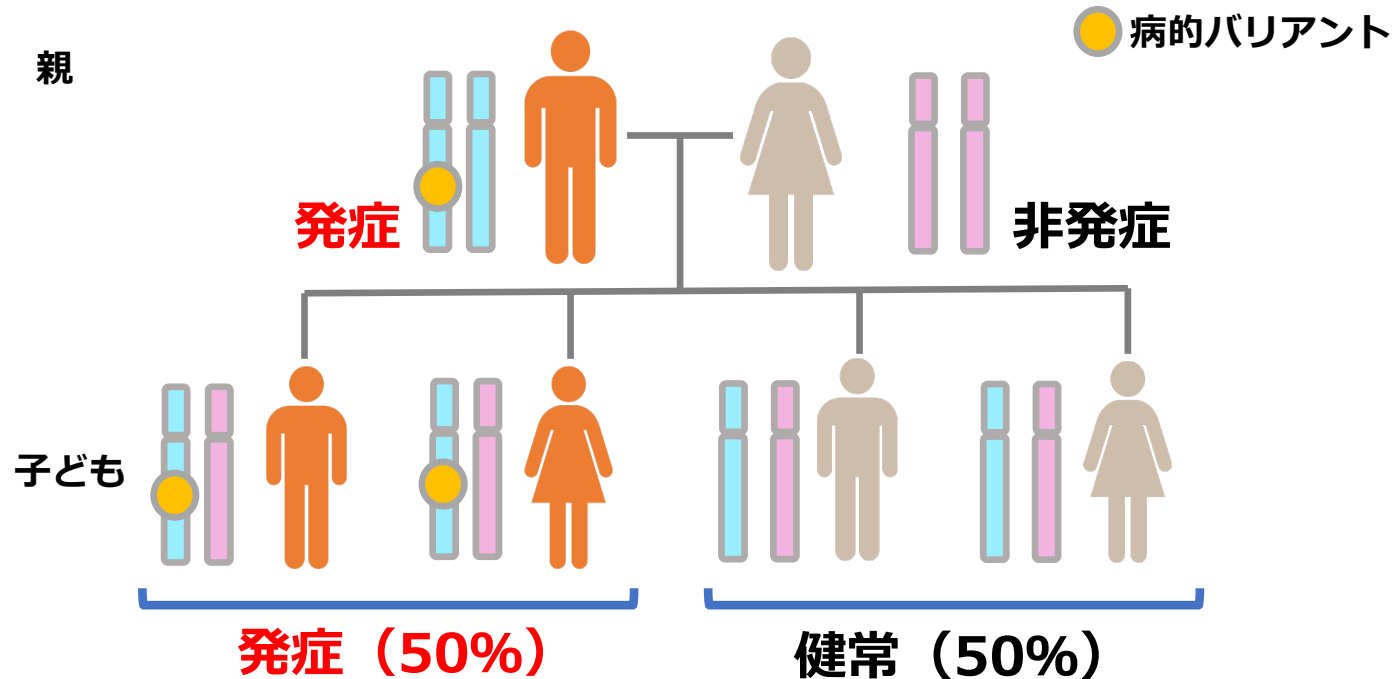
1対の遺伝子の
両方に変化がおこると
症状が現れる



病気

● 変化あり
● 変化なし

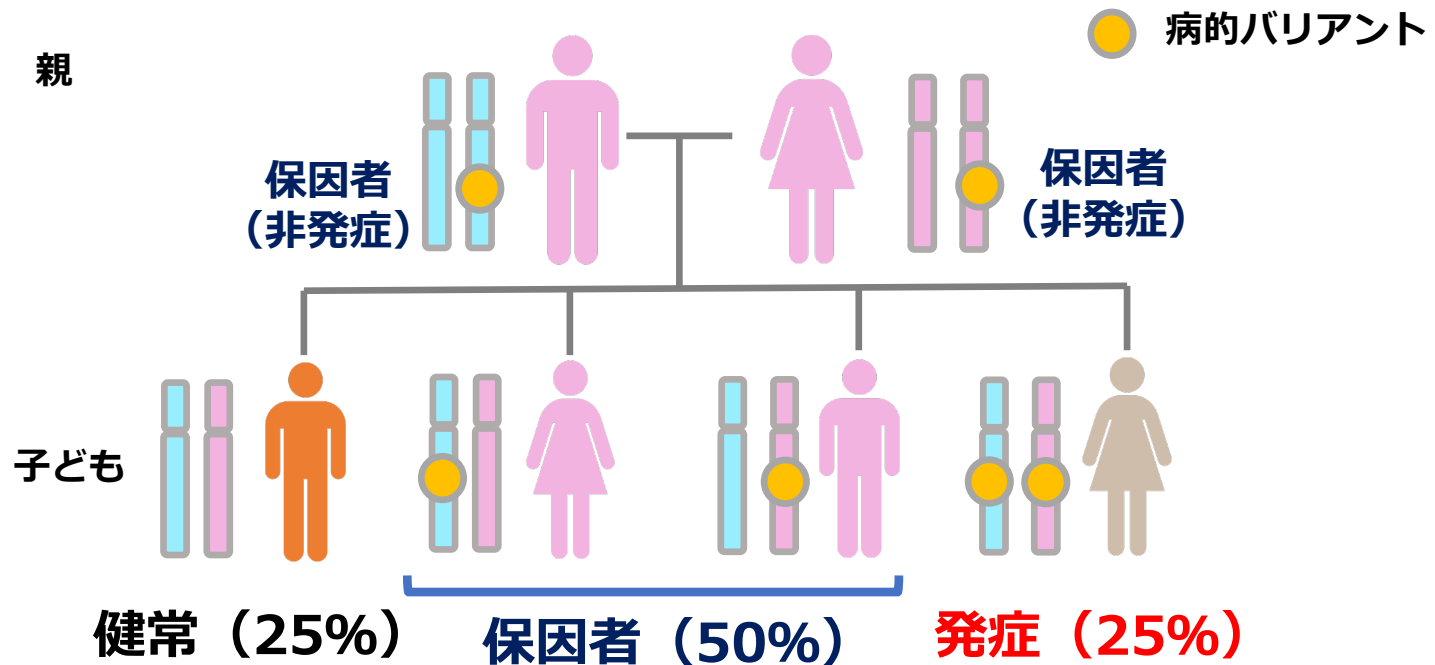
常染色体顕性遺伝（優性遺伝）



- 次世代へは性別に関係なく、疾患の発症に関するバリエントが50%の確率で引き継がれる。
- 疾患により浸透率が異なり、浸透率が100%よりも低い場合では、発症しないこともある。

遺伝性乳がん卵巣がん（HBOC）、リンチ症候群、家族性大腸ポリポーシス、ハンチントン病、マルファン症候群など

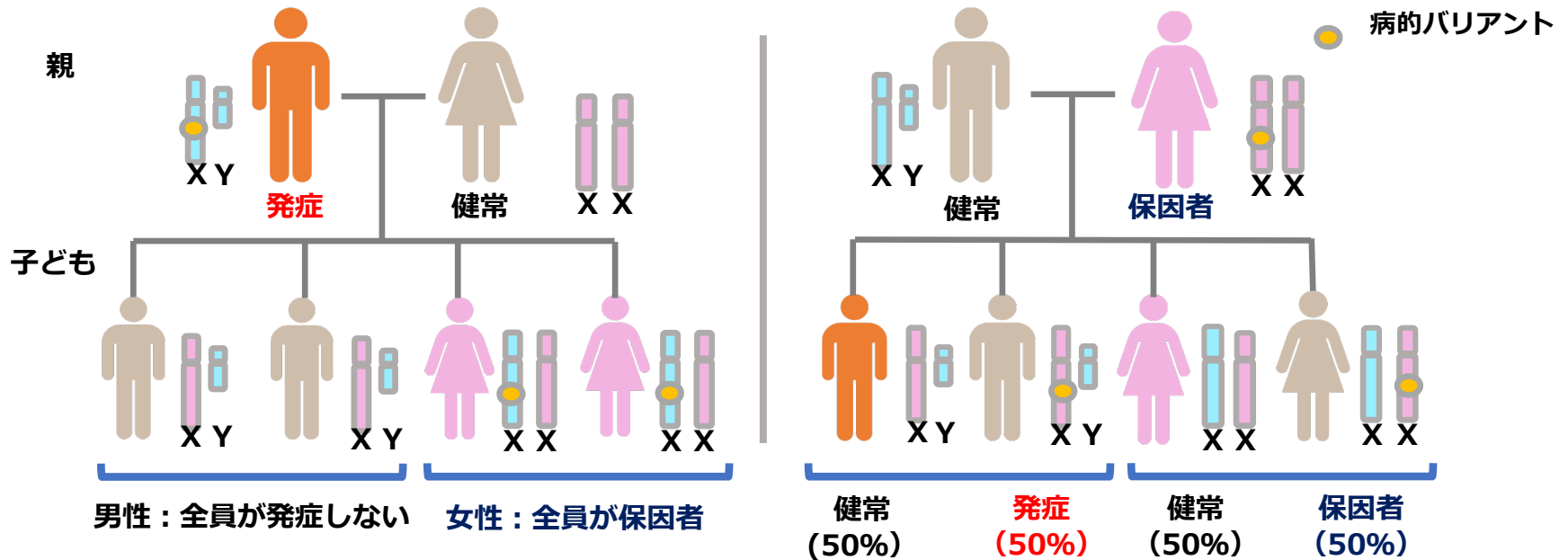
常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）



- 両親のどちらも発症しないが、次世代における疾患発症により、両親が保因者であることが判明する場合がある。
- 次世代発症率は25%、保因者となる確率は50%、保因者でない健常者である確率は25%

脊髄性筋萎縮症（SMA）、フェニルケトン尿症、ゴーシェ病 など

X連鎖性遺伝



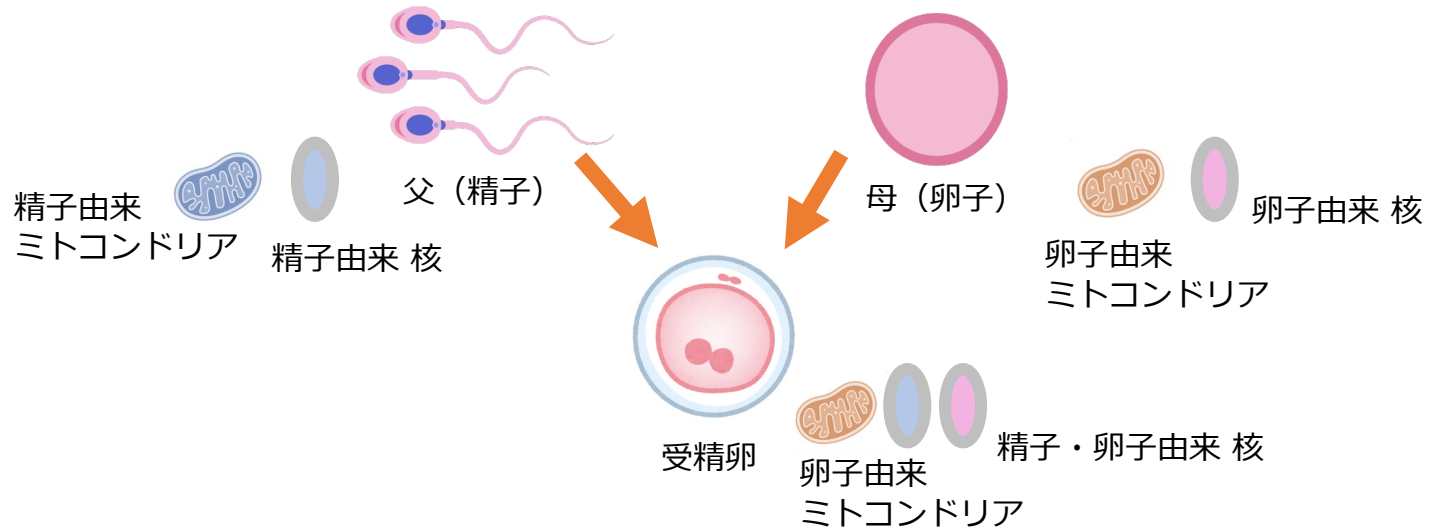
- 女性はX染色体を2本有しており、どちらかに病的バリエーションを有していても発症しない、発症しても軽度であることが一般的。
- 男性の場合では、X染色体が1本しかないため、病的バリエーションを受け継いだ場合、発症につながる。 ※稀に女性で発症し、男性では死に至るような疾患もある（例：Rett症候群）
- 父親が発症者の場合、男児は全員発症しませんが、女児は全員保因者となる。
- 母親が保因者の場合、男児は50%の確率で発症し、女児は50%の確率で保因者となる。

ファブリー病、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、血友病 など

ミトコンドリア遺伝（母系遺伝）



- ✓ ミトコンドリアは体を構成する細胞の中に存在する小器官で、酸素を利用した酸化リン酸化反応によってエネルギーのもととなるATP（アデノシン3リン酸）を産生する。
- ✓ ミトコンドリアは1細胞あたり数百から数千存在し、ミトコンドリアの機能が低下すると細胞のはたらきが悪くなり、種々の機能障害がおこる。

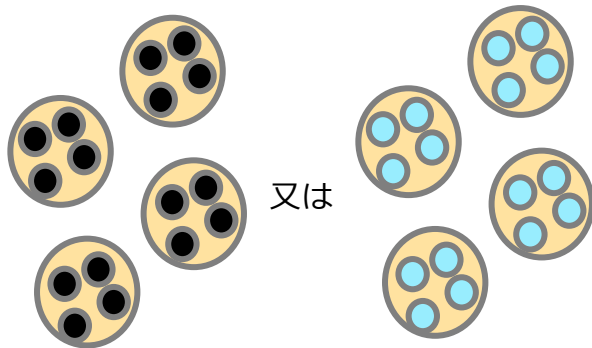


精子と卵子が受精する際、精子の核DNAとミトコンドリアDNA (mtDNA) が共に卵子に侵入するが、精子由来のmtDNAは受精後に分解され消失する。

➡ 受精卵のmtDNAは全て母由来となる。（母系遺伝）

ミトコンドリア遺伝（母系遺伝）

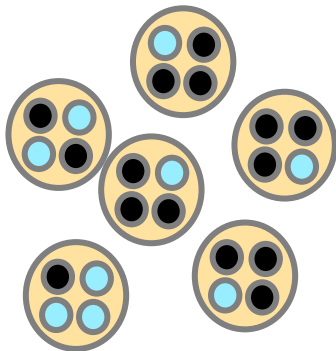
ホモプラスミーとヘテロプラスミー



ホモプラスミー

細胞中のmtDNAがすべて同じ
(病気の原因となる変化 または 正常)

- 変化あり
- 変化なし



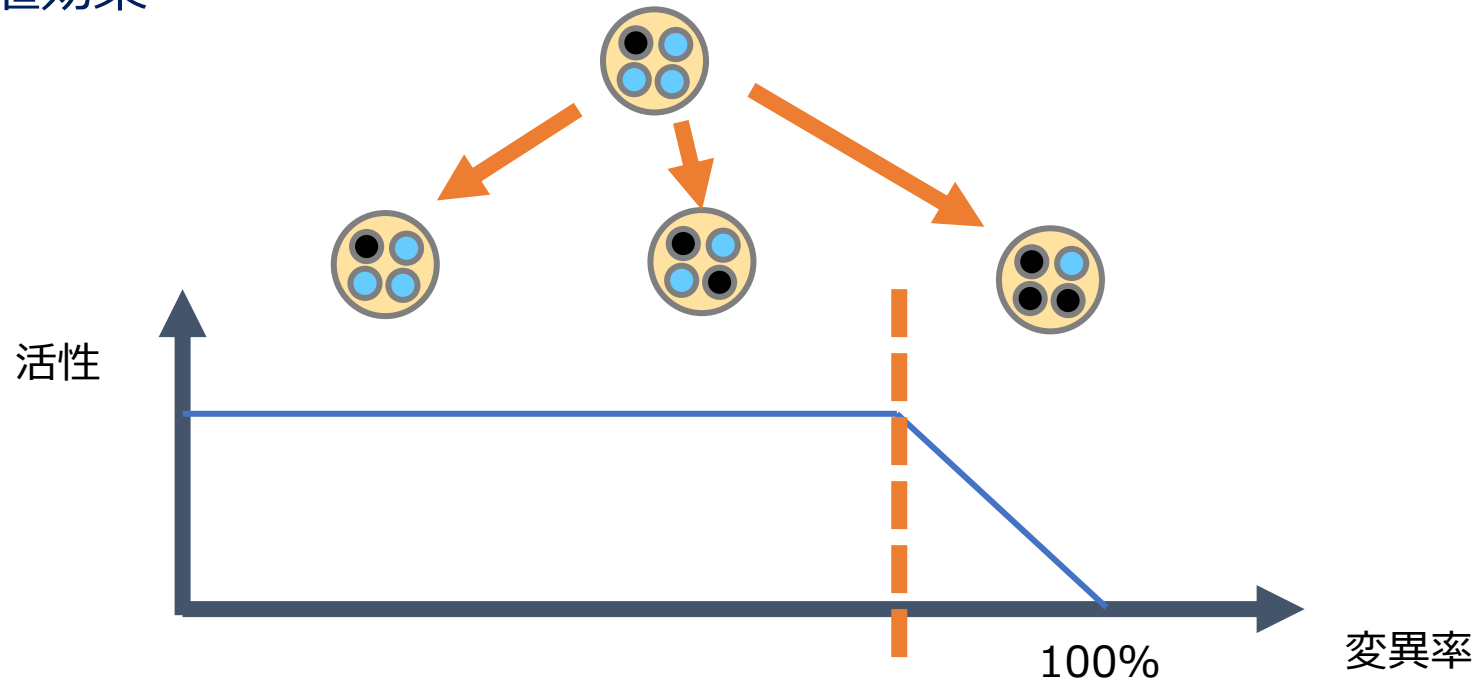
ヘテロプラスミー

細胞中に正常なミトコンドリアDNAと病気の原因となる変化をもつmtDNAが混在している

※ヘテロプラスミーの状態は、患者さんの臓器や器官によって異なる。

ミトコンドリア遺伝 (母系遺伝)

閾値効果



病気の原因となる**変化をもつmtDNAの割合が一定以上になると機能が障害される**

ヘテロプラスミーと閾値効果により、ミトコンドリア異常症を持つ患者さんの臨床症状が多彩であるのではないかと考えられている。

CONTENTS

1. 遺伝子の復習

2. レアバリアントの遺伝様式

3. 遺伝性疾患の概要

4. レアバリアントの疾患について相談されたら

5. TAKE HOME MESSAGE

浸透率と表現度

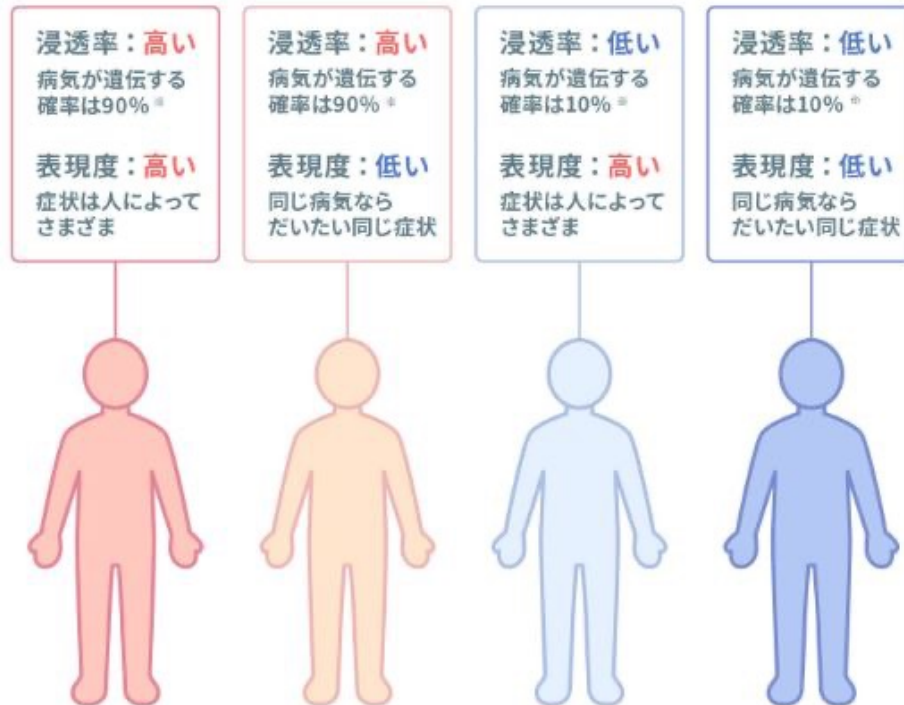
浸透率：ある遺伝子変異を有する人のうち、遺伝性疾患を発症する割合

例) ハンチントン病：遺伝子変異を持っているとほぼ全員が発症

HBOC：遺伝子変異を持っていても発症する人も、発症しない人もいる

表現度：ある特定の遺伝形質の表現型の発現程度を示す

例) 神経線維腫症1型 (NF1)：同じ遺伝子変異があっても、重症度、症状に個人差や家系ごとの差がある

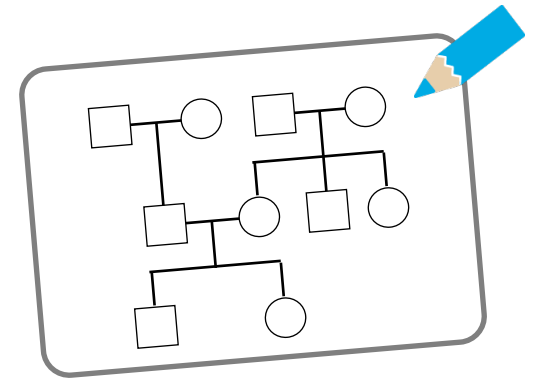


家族歴

家族歴の重要性

- 患者の診断をおこなう際に有用な情報となる
- 血縁者のリスク評価に必要な情報である
- 教育や心理社会的支援の必要性を評価できる

家族歴を記録するツール=家系図



遺伝情報の共有割合

家系内での関係	遺伝情報の共有割合	近親度
親・子	1 / 2	第一近親度
きょうだい		
祖父母・孫	1 / 4	第二近親度
おじ・おば・おい・めい		
いとこ	1 / 8	第三近親度

基本的には遺伝性疾患について患者さんやご家族から質問があった場合は、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーなど遺伝医療を専門とする部門へ紹介することが大切である。



開示すべき二次的所見

遺伝情報の特性

不変性

遺伝情報は生涯変化しない

予測性

病気を発症する前に、リスクのある事がわかってしまう

共有性

親、子、きょうだいなどが同じ遺伝情報を持っていることがある

遺伝学的検査およびその結果に基づいてなされる診断を行う際にはこれらの特性を十分考慮する必要がある

二次的所見とは：本来の検査目的以外で発見される所見

開示すべき二次的所見

治療法・予防法が存在し、患者本人・家族の健康管理に有益な所見で、病的変異であることが確実であるもの

開示対象遺伝子は生命への重篤性や治療・予防の可能性などから開示を推奨されている ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) にて指定されている

73遺伝子 (ACMG SFv3.0) が参考となる。

1) 代表的な単一遺伝子疾患

遺伝性乳がん卵巣がん (HBOC)

原因遺伝子：BRCA1遺伝子, BRCA2遺伝子

遺伝形式：常染色体顕性遺伝 (優性遺伝)

HBOCと関連するがん

- 乳がん (男性にも発症することあり)
- 卵巣がん (腹膜がん、卵管がんも含む)
- 前立腺がん
- 膵臓がん

生涯で各がんを発症する確率

	日本人一般	欧米人一般	BRCA1 病的バリエーション	BRCA2 病的バリエーション
乳がん (女性)	10.6%	12%	46-87%	38-84%
乳がん (男性)	0.1%(欧米)	0.1%	1.2%	最大8.9%
卵巣がん	1.6%	1.2%	39-63%	16.5-27%
前立腺がん	10.8%	12.5%	~29%	~60%
膵臓がん	2.6%(女性) 2.5%(男性)	1.7%	1-3%	2-7%
悪性黒色腫		2.3%		リスク上昇

1) 代表的な単一遺伝子疾患

治療・健康管理

●女性の場合

乳房に対するがん予防と検査	
18歳~	<ul style="list-style-type: none">乳房の自己検診を行う
25~29歳	<ul style="list-style-type: none">医療機関で半年~1年に1回の頻度で視触診を受ける1年に1回造影乳房MRI検査（MRIができない場合はトモシンセシスの併用を考慮したマンモグラフィ）を受ける（30歳未満で乳がんと診断された血縁者がいる場合は、個別に判断する）
30~75歳	<ul style="list-style-type: none">医療機関で半年~1年に1回の頻度で視触診を受ける1年に1回、造影乳房MRI検査とトモシンセシスの併用を考慮したマンモグラフィを受ける
75歳以上	<ul style="list-style-type: none">個別に話し合う
<ul style="list-style-type: none">乳がんの治療を受けた方は、両方の乳房を切除した場合を除き、上記のように1年に1回、造影乳房MRI検査とトモシンセシスの併用を考慮したマンモグラフィを継続する「リスク低減乳房切除術」（乳がんのリスクを下げるために、がんを発症する前に乳房を切除する手術）の選択について、医療者と話し合う	
卵巣に対するがん予防と検査	
<ul style="list-style-type: none">リスク低減卵管卵巣摘出術（卵巣がんのリスクを下げるために、がんを発症する前に両方の卵巣および卵管を切除する手術）が、出産を終えた後、典型的には35~40歳で受けることが推奨される。BRCA2遺伝子の病的バリエーションを有する場合は、卵巣がんの発症年齢が8-10年遅いため、40-45歳まで延期してもよい。手術を選択しない場合は、婦人科の医師に相談し、経膈超音波検査、腫瘍マーカー（血液検査）を30~35歳から考慮してもよい。	
<small>*リスク低減手術によってのみ、卵巣がんのリスクや卵巣がんによる死亡率を下げることが報告されています。経膈超音波検査や腫瘍マーカーの検査は、リスク低減卵管卵巣摘出術の代替法として妥当であることを示すエビデンスはありません。</small>	

●男性の場合

乳房と前立腺に対するがん予防と検査	
乳房	<ul style="list-style-type: none">自己触診や乳房の異常所見（しこり、乳頭分泌など）に関する知識を身につける。（参考）NCCNガイドラインには下記のように記載<ul style="list-style-type: none">医療機関で1年に1回、乳房の視触診を受ける。女性化乳房を認める場合、50歳あるいは家系内で最も若く男性で乳がんと診断された年齢から、年1回のマンモグラフィを考慮する。
前立腺	<ul style="list-style-type: none">40歳からPSAスクリーニング検査を受けることが推奨される。（参考）BRCAの病的バリエーションを有する場合のカットオフ値3.0ng/mL NCCNガイドラインではPSA検査に対して、BRCA2病的バリエーション保持では「推奨」、BRCA1病的バリエーション保持では「考慮」と記載されている。

●男性、女性共通

膵臓に対するがん予防と検査	
<ul style="list-style-type: none">膵臓がんの家族歴*を認める場合、MRIまたは超音波内視鏡（EUS）を考慮する。 *親、子、きょうだいに少なくとも1人膵臓がんを発症した方がいる	

2020年4月より、乳がんあるいは卵巣がんを発症していてBRCAに病的バリエーションを有する方に対して、リスク低減手術や造影乳房MRI検査による定期的な検査が保険適用になった。乳がんや卵巣がんの罹患歴のない方などのリスク低減手術や定期的な検査は保険適用ではない。（2023年12月現在）。

2) 代表的な単一遺伝子疾患

家族性大腸腺腫症 (FAP)

原因遺伝子：APC 遺伝子

遺伝形式：常染色体顕性遺伝 (優性遺伝)

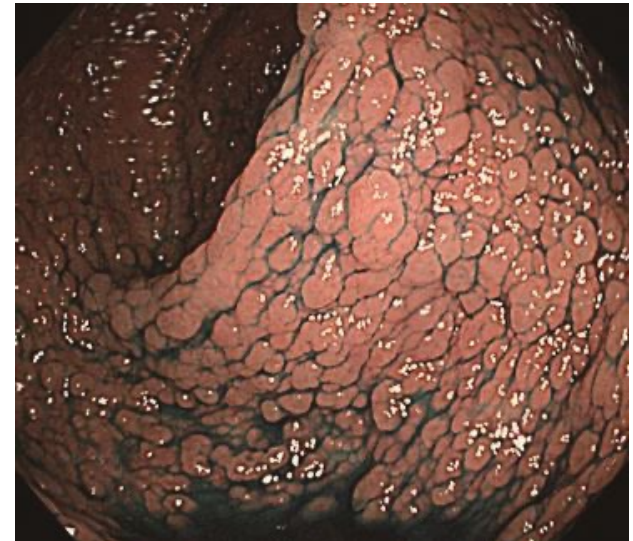
有病率：全大腸がんのうち、遺伝性大腸がんは約5%、FAPは1%未満

大腸癌の発生は10歳代での報告もあるが、40歳代でほぼ50%、放置すれば60歳頃にはほぼ100%に達する。

FAPに随伴する主な腫瘍性病変

胃底腺ポリポシス*	頭蓋骨腫, 顎潜在骨腫, 過剰歯, 埋没歯
胃腺腫*	類上皮腫
十二指腸腺腫*	甲状腺癌
十二指腸乳頭部腺腫*	先天性網膜色素上皮肥大
空・回腸腺腫*	肝芽腫
デスモイド腫瘍	副腎腫瘍 脳腫瘍

* : 癌化の可能性がある



腺腫密度により, 密生型FAP, 非密生型FAP, attenuated FAPに分類される。

2) 代表的な単一遺伝子疾患

治療・健康管理

大腸腺腫

- 密生・非密生型FAPでは10歳を過ぎたところから1～2年間隔で、attenuated FAPでは10歳代後半（18～20歳）から2～3年間隔で、大腸内視鏡検査を行う。
- 大腸がんを発症する前に**予防的大腸切除**を行う。一般的に20歳代で手術を受けることが推奨される。
- 内視鏡的ポリープ切除術も年1回まで保険適用。

大腸がん

- 散発性大腸がんに対する場合と同様の治療を行う。
- 予防的大腸切除後に大腸粘膜が存在（直腸温存など）している場合には、新たな大腸がん発生の可能性を考慮し、定期的に大腸内視鏡検査を行う。

CONTENTS

1. 遺伝子の復習

2. レアバリアントの遺伝様式

3. 遺伝性疾患の概要

4. レアバリアントの疾患について相談されたら

5. TAKE HOME MESSAGE

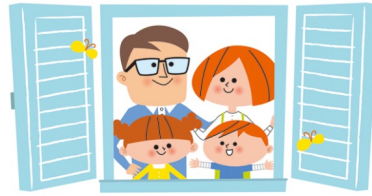
レアバリエントの疾患について相談されたら



母親が遺伝性乳がん卵巣がんだったの。
遺伝するって聞いていたから心配で・・・
どこで検査を受けたらいいのかわからないんですけど、どうしたらいいですか？

そうでしたか・・・それは心配ですよ。
遺伝性乳がん卵巣がんについて詳しく知りたい場合は遺伝専門機関で遺伝カウンセリングを受けることをお勧めいたします。





遺伝性乳がん卵巣がん(HBOC)を
ご理解いただくために ver.2023_1

 JOHBOC
一般社団法人 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構



また、こちらは遺伝性乳がん卵巣がんの理解を深めて
いただく資料になっておりますので、一度読んでいた
だいてもいいかもしれません。

<https://johboc.jp/wp23/wp-content/uploads/2023/12/HBOCの小冊子ver.2023.1.pdf>



ありがとうございます。
気になるので読んでみようと思います。

CONTENTS

1. 遺伝子の復習

2. レアバリアントの遺伝様式

3. 遺伝性疾患の概要

4. レアバリアントの疾患について相談されたら

5. TAKE HOME MESSAGE

～Take Home Message～

- 集団全体の1%未満に認められる変異をレアバリエーションという。
- レアバリエーションは、単一の遺伝子疾患の原因となりうる。
- レアバリエーションは種々の遺伝形式をとる。