

Title	BRCAness機構の解明に基づいた難治性卵巣癌precision medicineの確立
Sub Title	Precision medicine for ovarian cancer with BRCAness status
Author	平沢, 晃(Hirasawa, Akira)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>慶應義塾大学医学部産婦人科学教室バイオバンク(Keio Women's Health Biobank)に保管されている上皮性卵巣癌,卵管癌および腹膜癌,計230例由来のgermline DNAを対象に,遺伝性卵巣がんに関連すると考えられる79遺伝子の変異をターゲットキャプチャー法にて解析した。</p> <p>41例(17.8%)で合計11遺伝子の生殖細胞系列病的バリエントを認めた.そのうち遺伝性乳癌卵巣癌症候群の原因遺伝子であるBRCA1とBRCA2(BRCA1/2)の病的バリエントをそれぞれ19例(8.3%)と8例(3.5%)で,リンチ症候群の原因遺伝子であるミスマッチ修復遺伝子の病的バリエントを6例(2.6%)で検出した。BRCA1/2病的バリエント保持者,あるいはすべての遺伝性卵巣癌関連遺伝子の病的バリエント保持者は,それぞれの変異を保持していない人と比べ,より若年で診断され,第1度または第2度近親者に卵巣癌患者がおり,高異型度漿液性癌が多いことが判明した。</p> <p>このような遺伝子のバリエントを保持する人に対して,遺伝カウンセリングでのリスクの評価や遺伝子検査を行うことで,自身や血縁者の診療の際に遺伝的なリスクを考慮し,予防策をたてることで健康を維持できる可能性がある.今回の研究成果により,個人の発症リスクを前提と卵巣がん予防や治療への道を開き,発症による死亡率の減少が期待されます。</p> <p>本研究成果は2017年11月28日(米国東部時間)に「Oncotarget」オンライン版にて公開された。Pathogenic germline BRCA1, BRCA2 (BRCA1/2), and several other gene variants predispose women to primary ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma (OC), although variant frequency and relevance information is scarce in Japanese women with OC. Using targeted panel sequencing, we screened 230 unselected Japanese women with OC from our hospital-based cohort for pathogenic germline variants in 75 or 79 OC-associated genes.</p> <p>Pathogenic variants of 11 genes were identified in 41 (17.8%) women : 19(8.3% ; BRCA1), 8 (3.5% ; BRCA2), 6 (2.6% ; mismatch repair genes).</p> <p>Carriers of BRCA1/2 or any other tested gene pathogenic variants were more likely to be diagnosed younger, have first or second-degree relatives with OC, and have OC classified as high-grade serous carcinoma (HGSC). After adjustment for these variables, all 3 features were independent predictive factors for pathogenic variants in any tested genes whereas only the latter two remained for variants in BRCA1/2.</p> <p>Our data indicate similar variant prevalence in Japanese patients with OC and other ethnic groups and suggest that HGSC and OC family history may facilitate genetic predisposition prediction in Japanese patients with OC and referring high-risk patients for genetic counseling and testing.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170003

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師	補助額	1,000 (特A)千円
	氏名	平沢 晃	氏名 (英語)	HIRASAWA, Akira		
研究課題 (日本語)						
BRCAness 機構の解明に基づいた難治性卵巣癌 precision medicine の確立						
研究課題 (英訳)						
Precision medicine for ovarian cancer with BRCAness status						
1. 研究成果実績の概要						
<p>慶應義塾大学医学部産婦人科学教室バイオバンク(Keio Women's Health Biobank)に保管されている上皮性卵巣癌,卵管癌および腹膜癌,計 230 例由来の germline DNA を対象に,遺伝性卵巣がんに関連すると考えられる 79 遺伝子の変異をターゲットキャプチャー法にて解析した。</p> <p>41 例(17.8%)で合計 11 遺伝子の生殖細胞系列病的バリエントを認めた。そのうち遺伝性乳癌卵巣癌症候群の原因遺伝子である BRCA1 と BRCA2 (BRCA1 / 2)の病的バリエントをそれぞれ 19 例(8.3%)と 8 例(3.5%)で,リンチ症候群の原因遺伝子であるミスマッチ修復遺伝子の病的バリエントを 6 例(2.6%)で検出した。BRCA1 / 2 病的バリエント保持者,あるいはすべての遺伝性卵巣癌関連遺伝子の病的バリエント保持者は,それぞれの変異を保持していない人と比べ,より若年で診断され,第 1 度または第 2 度近親者に卵巣癌患者がおり,高異型度漿液性癌が多いことが判明した。</p> <p>このような遺伝子のバリエントを保持する人に対して,遺伝カウンセリングでのリスクの評価や遺伝子検査を行うことで,自身や血縁者の診療の際に遺伝的なリスクを考慮し,予防策をたてることで健康を維持できる可能性がある。今回の研究成果により,個人の発症リスクを前提と卵巣がん予防や治療への道を開き,発症による死亡率の減少が期待されます。</p> <p>本研究成果は 2017 年 11 月 28 日(米国東部時間)に「Oncotarget」オンライン版にて公開された。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Pathogenic germline BRCA1, BRCA2 (BRCA1/2), and several other gene variants predispose women to primary ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma (OC), although variant frequency and relevance information is scarce in Japanese women with OC. Using targeted panel sequencing, we screened 230 unselected Japanese women with OC from our hospital-based cohort for pathogenic germline variants in 75 or 79 OC-associated genes.</p> <p>Pathogenic variants of 11 genes were identified in 41 (17.8%) women: 19 (8.3%; BRCA1), 8 (3.5%; BRCA2), 6 (2.6%; mismatch repair genes).</p> <p>Carriers of BRCA1/2 or any other tested gene pathogenic variants were more likely to be diagnosed younger, have first or second-degree relatives with OC, and have OC classified as high-grade serous carcinoma (HGSC). After adjustment for these variables, all 3 features were independent predictive factors for pathogenic variants in any tested genes whereas only the latter two remained for variants in BRCA1/2.</p> <p>Our data indicate similar variant prevalence in Japanese patients with OC and other ethnic groups and suggest that HGSC and OC family history may facilitate genetic predisposition prediction in Japanese patients with OC and referring high-risk patients for genetic counseling and testing.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Hirasawa A, Imoto I, Naruto T, Akahane T, Yamagami W, Nomura H, Masuda K, Susumu N, Tsuda H, Aoki D.	Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer.	Oncotarget	2017; 8(68):112258-112267			
Yoshihama T, Hirasawa A, Nomura N, Akahane T, Nanki Y, Yamagami W, Kataoka F, Tominaga T, Susumu N, Mushiroda T, Aoki D.	UGT1A1 polymorphism as a prognostic indicator of stage I ovarian clear cell carcinoma patients treated with irinotecan.	Jpn J Clin Oncol	2017; 47(2):170-174.			
Masuda K, Hirasawa A, Irie-Kunitomi H, Akahane T, Ueki A, Kobayashi Y, Yamagami W, Nomura H, Kataoka F, Tominaga T, Banno K, Susumu N, Aoki D.	Clinical utility of a self-administered questionnaire for assessment of hereditary gynecologic cancer.	Jpn J Clin Oncol	2017; 47 (5): 401-406.			
Hirasawa A, Imoto I, Naruto T, Akahane T, Yamagami W, Nomura H, Masuda K, Susumu N, Tsuda H, Aoki D.	Germline variants of cancer susceptibility genes for ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in Japanese.	The 57th Annual Congress of Taiwan Association of Obstetrics and Gynecology 2018(Symposium)	2018.3.17-18			
Hirasawa A, Aoki D.	Pathogenic germline variants of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in Japanese.	5th Biennial Meeting of Asian Society of Gynecologic Oncology. (Symposium)	2017.11.30-12.2			

Hirasawa A, Issei I, Naruto T, Akahane T, Yamagami W, Nomura H, Masuda K, Susumu N, Tsuda H, Aoki D.	The contribution of germline pathogenic variants of cancer susceptibility genes for primary ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in Japanese.	AACR 2017 Addressing Critical Questions in Ovarian Cancer Research and Treatment.	2017.10.1-4
Hirasawa A, Imoto I, Naruto T, Akahane T, Yamagami W, Susumu N, Tsuda H, Aoki D.	The contribution of deleterious germ-line mutations of susceptibility genes to ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in Japanese.	AACR Annual Meeting 2017.	2017.4.1-5