

**【目的】** 癌発症に関わる遺伝子群の生殖細胞系列変異を次世代シーケンス解析により明らかにし、そのゲノム情報を遺伝性腫瘍の診断・治療につなげる。特に、機能的意義が不明な日本人特有のバリエント (Variants of Uncertain Significance、以下 VUS) の意義づけを行う。また、遺伝的素因、家族歴、他の癌発症リスクとの関わりを分析し、ゲノム情報と臨床情報のデータベース構築を行い、より緻密な診断を行う体制を構築する。

**【方法】** 遺伝子カウンセリングを受け、ゲノム解析に対し同意を得た乳癌、卵巣癌患者および遺伝性腫瘍が疑われる患者の末梢血液を採取した。また、比較対象の解析をするため、当センターで保管する血液バイオバンクサンプルの中から、90 歳以上で癌を発症していない健常人の血液も解析した。血液から DNA 抽出し、生殖細胞系列変異を決定するため、遺伝子パネルを用いて次世代シーケンス解析した。遺伝子パネルとしては、*BRCA1/2* の変異とコピー数を同時に検出するパネルの検証を行った。

シーケンスで得られたゲノム情報を、標準ゲノム配列 (hg19) と比較し、生殖細胞変異の有無を決定した。病的変異については、タンパク質の構造に影響するナンセンス変異、フレームシフト変異、スプライス変異をフィルタリングで同定した。90 歳以上の癌未発症者で同定された変異は、病的な可能性が低いと判断した。さらに、稀なバリエント (主にミスセンス変異) は、6 万人のデータベース (ExAC)、東北メディカルメガバンクの日本人データベース (iJGVD) を元にした変異の頻度情報、タンパク質構造異常のバイニンフォマティクス解析 (CADD)、臨床情報との関連 (ClinVar)、文献情報等を考慮し、病的な意義を総合的に検証した。家族歴の有無、病歴、治療歴は電子カルテ情報から抽出した。

**【結果】** 次世代シーケンス解析から、*BRCA1/2* 遺伝子の生殖細胞系列の変異とコピー数欠失を同時に測定する解析系を構築した (Hirotsu et al. *Oncotarget* 2017)。また、ミスセンス変異など日本人集団に頻度の低い機能意義不明な多型について、バイニンフォマティクス解析を実施し、CADD スコアによる病原性の評価を行った (Nakagomi and Hirotsu et al. *Cancer Science* 2018)。得られた結果の変異情報、家族歴、病歴等のデータ蓄積を行い、データベース構築を行った。

BRCA1/2 遺伝子変異陽性者発端者と親族の保有に関する家族歴

