

病的意義が不明なバリエント (Variant of Unknown Significance : VUS) の基本情報

遺伝子関連検査の種類

遺伝子関連検査は大きく3つに分類されます。

この説明資料では、《3. ヒト遺伝学的検査》を中心に説明していきます。

1. 病原体遺伝子検査：ウイルスなどの病原体のDNAやRNAを検出する検査
2. ヒト体細胞遺伝子検査：病変部の遺伝子情報を調べる検査（がんゲノムプロファイリング検査など）
3. ヒト遺伝学的検査：生殖細胞系列の遺伝情報を調べる検査 ※以下、遺伝学的検査と表記

遺伝学的検査の結果の種類について

遺伝学的検査の結果は大きく3つに分けられます。

（検査会社によって結果の表記が異なる場合があります。資料【シーケンス解析を用いた遺伝学的検査に関わる用語集（医療者用）】を ご参照ください。）

① 病的バリエントを認める / 陽性：Positive

疾患の原因と考えられる遺伝子の変化を認めたということになります。この結果を踏まえて、健康管理について検討していきます。血縁者も同じ病的バリエントを持っている可能性があります。



② 病的意義が不明なバリエントが見つかる：VUS (Variant of Unknown Significance)

該当疾患と関連するかどうかを判断できるだけの十分な情報が集まっていないバリエントが認められたということになります。今後、研究が進むにつれ、病的意義のない「benign / likely benign」と判定される可能性もあれば、病的意義のある「pathogenic / likely pathogenic」と判定される可能性もあります。

遺伝性腫瘍の遺伝学的検査を受けた145万人のデータを基にして、バリエントの再分類を後ろ向きに検討したアメリカの論文では、VUSの7.7%が再分類され、そのうち91.2%はBenign・Likely benignに、8.7%がPathogenic・Likely pathogenicに変更したと報告されています¹⁾。分類の用語に関しては、上記の用語集資料をご参照ください。

③ 病的バリエントを認めない / 陰性：Negative

調べた遺伝子の病的バリエントは認められませんでした。可能性として、調べた遺伝子に病的バリエントがなかった場合と、検査方法の限界として検出できなかった場合があります。

既往歴や家族歴に応じて、今後の健康管理や他の疾患の可能性について検討する必要があります。

Q&A

Q. 遺伝学的検査結果の意義はどのように判定されているのでしょうか？

A. 過去の報告や機能解析などにより判定されています。遺伝学的検査で見つかったバリエントがすでに報告されているかどうかは、文献や公的データベース等を用いて確認します。報告がなかった場合には、機能予測ソフトウェアも用いて参照することがあります。資料【シーケンス解析を用いた遺伝学的検査 説明補助資料】もご参照ください。

アメリカ臨床遺伝・ゲノム学会 (American College of Medical Genetics and Genomics : ACMG) と分子病理学会 (Association for Molecular Pathology : AMP) によって、バリエントの病原性評価に関するガイドライン (ACMG ガイドライン) が作成されていて³⁾、バリエントの評価にあたり利用されることがあります。ACMG ガイドラインでは、バリエントについて Pathogenic と Benign の基準が設けられており、それらの基準に該当するかどうかを判断することで、バリエントの病原性を Pathogenic・Likely pathogenic・VUS・Likely benign・Benign の5段階に分類します。



Memo①

遺伝子の変化があってもタンパク質の機能に影響がない場合があります。

人口の1%以上にみられるほど一般的なバリエントは、疾患につながらないことも多いです。



Memo②

日本遺伝子診療学会で、遺伝学的検査や解析結果を正確に解釈する遺伝子診療の専門家であるジェネティックエキスパート認定制度が行われています。臨床遺伝情報の検索に関する講習会も行われています。

参考) ジェネティックエキスパート認定制度：

<http://www.gene-dt.jp/GE.html>

Q. VUS が認められた患者さんへの対応はどうしたらいいですか？

A. 既往歴や家族歴を踏まえて、今後の健康管理について、医療チームのスタッフや患者さんとの間で話し合いが行われます。

遺伝学的検査の種類や検査会社によっては、意義の変更があった際に、提出した医療機関に追加で報告書が届く場合や、問合せをすることで最新の情報を得られる場合があります。結果の解釈の変更があった場合に連絡するための連絡先を患者さんに確認しておきましょう。

児のVUSの結果を受け取った両親に対する調査では、安堵、自責、幸福感、驚き、失望、悲しみ、イライラ、恐れ、孤立感など様々な感情を抱いていたと報告されています²⁾。

検査前にVUSの可能性について伝えること、結果開示後に必要に応じたフォローアップを継続して行ったり、解釈の変更があったときの受診できる体制を整備しておくことがすすめられます。

Q. VUS が認められた患者さんの血縁者への対応はどうしたらいいですか？

A. VUS の結果であった場合、通常は血縁者の遺伝学的検査は行いません（病的意義の検討のためや研究を目的として行われる場合があります。）

意義が変更になった場合には、検査結果について追加で説明を行います。対応にお困りの際には、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー®にご相談ください。

参考) 臨床遺伝専門医制度委員会：<http://www.jbmg.jp/>

認定遺伝カウンセラー制度委員会：<http://plaza.umin.ac.jp/~GC/index.html>

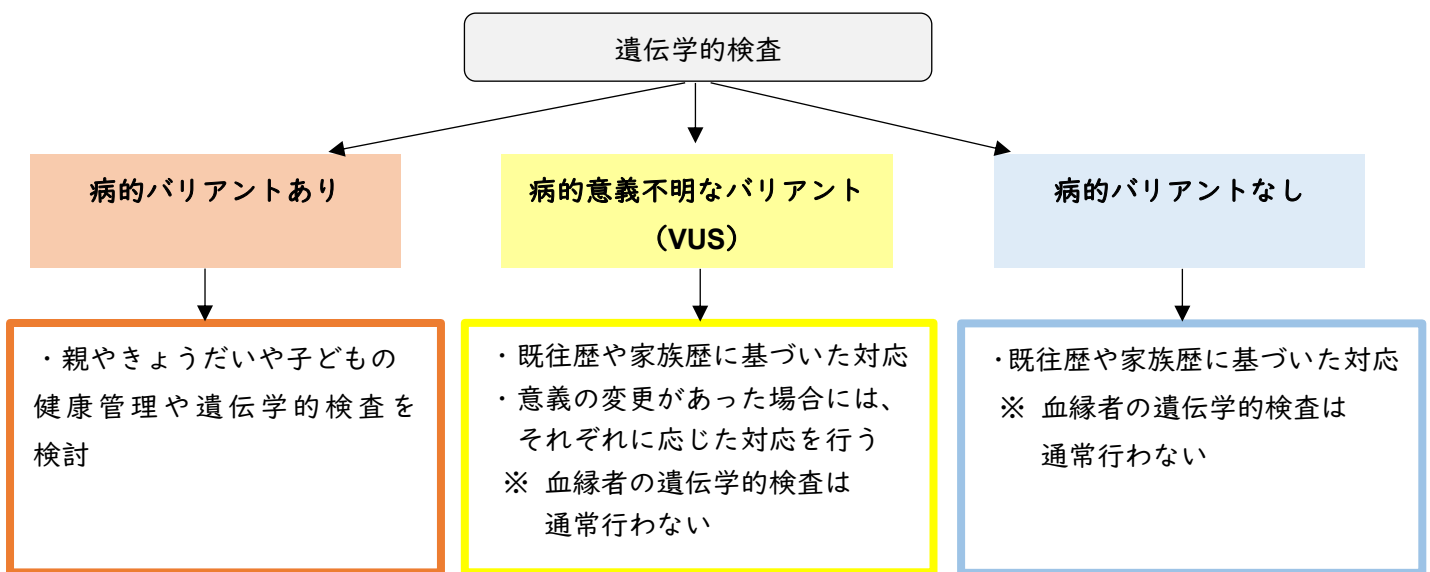


図 遺伝学的検査結果に応じた対応フローチャート

参考文献

- 1) Mersch J, Brown N, Pirzadeh-Miller S, et al.: Prevalence of Variant Reclassification Following Hereditary Cancer Genetic Testing. JAMA 2018; 320: 1266-1274.
- 2) Kiedrowski LA, Owens KM, Yashar BM, et al.: Parents' Perspectives on Variants of Uncertain Significance from Chromosome Microarray Analysis. J Genet Couns 2016; 25: 101-111.
- 3) Richards S, Aziz N, Bale S, et al. on behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 17:405-423, 2015