

## 乳癌と遺伝リスク

永山愛子<sup>†</sup>

IRYO Vol. 70 No. 5 (244-248) 2016

【キーワード】乳癌, 遺伝性乳癌・卵巣癌症候群, BRCA 遺伝子

### はじめに

「乳房切除を行う, という選択をするのは簡単なことではありませんでした. しかし, この選択をしたことに非常に満足しています. 子どもたちに私が乳癌のために命を落とす心配は無いと言えるのです. (筆者訳. 2013年5月14日, The New York Times より抜粋 My medical choice.)」

[[http://www.nytimes.com/2013/05/14/opinion/my-medical-choice.html?\\_r=1](http://www.nytimes.com/2013/05/14/opinion/my-medical-choice.html?_r=1). (Accessed Mar.12, 2016.)]

乳癌の発症の可能性の高い遺伝子変異の診断に至ったアンジェリーナ・ジョリーの言葉である. 2014年5月, 日本においてもこのニュースは大きく取り上げられた. 多くの女性にとって乳癌は比較的身近な疾患ではあるものの, 遺伝子検査の存在やリスク低減を目的とした予防的乳房切除にあまり馴染みのなかった人にとって大きな反響を生んだことは想像に難くない. 乳癌は遺伝するのだろうか, また乳癌を予防することができるのだろうか. そういった疑問に対する現在の遺伝子診療の答えを紹介していきたい.

### 乳癌は遺伝するか

乳癌は遺伝する. しかし, 遺伝する乳癌はごく一部であり, 多くは環境的要因で発症すると考えられている. 日本における1年間の新規乳癌患者は約9万人である. そのうち, 最大10%は遺伝子変異が発症の原因となる乳癌であり, 家系で遺伝する. 遺伝子変異は乳癌だけでなく卵巣癌発症にも影響を及ぼすことが知られ, このようなものを遺伝性乳癌・卵巣癌症候群という. 乳癌や卵巣癌を引き起こす最も頻度の高い原因は BRCA1 または BRCA2 と呼ばれる遺伝子の変異である. これらの BRCA 遺伝子は腫瘍を抑制するタンパク質をコードする遺伝子である. BRCA1 遺伝子は17番染色体上に, BRCA2 遺伝子は13番染色体上にあり, DNA 修復に関与している (図1). BRCA 遺伝子は誰しもが持っている遺伝子だが, これらの遺伝子に変異があり, 本来の機能が失われると乳癌や卵巣癌などにかかりやすくなることがわかっている. この遺伝子変異を持つことで乳癌にかかる生涯リスクは41-90%, 卵巣癌の生涯リスクは8-62%と推定され (図2), 一般的なリスクと比べて病気を発症する可能性が高い. 日本人での生涯リスクは乳癌が9%, 卵巣癌が1%と報告さ

国立病院機構東京医療センター 臨床遺伝センター/外科 (乳腺科) <sup>†</sup> 医師

著者連絡先: 永山愛子 国立病院機構東京医療センター 臨床遺伝センター/外科 (乳腺科)

〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1

e-mail: anagayama@ntmc-hosp.jp

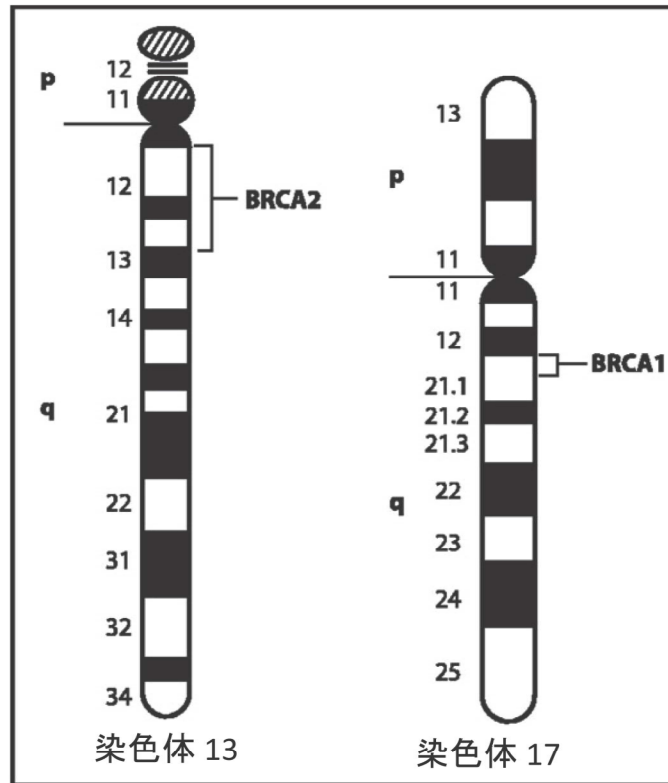
(平成28年2月4日受付, 平成28年4月8日受理)

Breast Cancer and Genetic Risk Assessment

Aiko Nagayama, Clinical Genetics Center/Division of Surgery (Breast surgery), NHO Tokyo Medical Center

(Received Feb. 4, 2016, Accepted Apr. 8, 2016)

Key Words: breast neoplasms, hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome, BRCA1/2



[http://www.savoirs.essonne.fr/fileadmin/bds/MEDIA/les\\_hommes/philosophie/sciences\\_ethique/ethique\\_science3.jpg](http://www.savoirs.essonne.fr/fileadmin/bds/MEDIA/les_hommes/philosophie/sciences_ethique/ethique_science3.jpg)

図1 染色体上のBRCA遺伝子

17番染色体上にBRCA1遺伝子が、13番染色体上にBRCA2遺伝子がコードされている。これらの遺伝子は誰もが持っている遺伝子であり、細胞に含まれる遺伝子が傷ついたときに正常に修復する働きを持つ。生まれつき変異があり、さらに本来の機能が失われると乳癌や卵巣癌などにかかりやすいことがわかっている。

れている。遺伝の様式は常染色体優性遺伝であり、親から子に病的変異が引き継がれる確率は性別にかかわらず50%である(図3)。

## ● 遺伝子検査とは

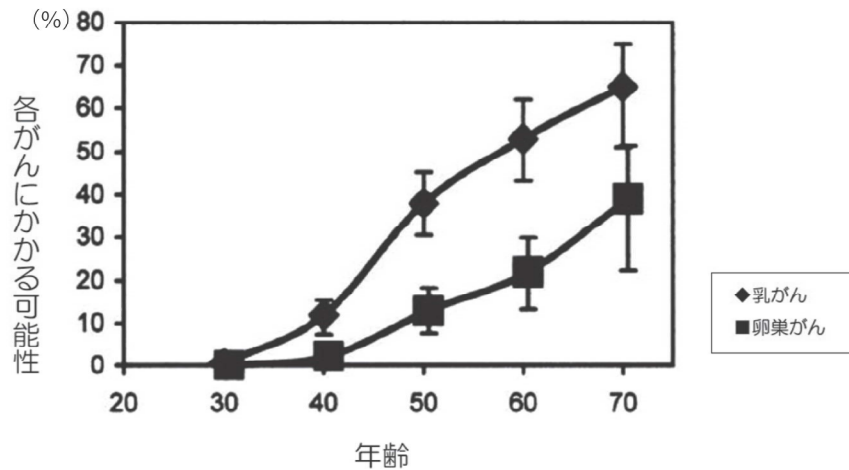
遺伝性乳癌・卵巣癌症候群のリスクが高い人というのはどういう人なのだろうか。NCCN(National Comprehensive Cancer Network)のガイドラインを参考に、表1の基準1つ以上に加えて乳癌の既往歴を有する患者に対してBRCA検査を考慮することを推奨している。検査結果としては3通りの結果が想定される。遺伝子変異陽性、陰性、またはVUS(Variance of unknown significance)である。VUSとは、病気の発症に関与するか評価できないバリエーションのことである。BRCA遺伝子は約20年前から研究され、検査の対象となってきたため、多くの情報が蓄積されてはいるものの、遺伝子のバリエー

ションのうち、病気の発症のリスクとなるのか、または病気の発症に関与しない個人差の範疇に入るのか判定のできない場合がある。このVUSの判定となる割合は1割に満たないものの、陽性とも陰性とも判断できない結果が出うことは知っておく必要がある。検査は自費診療となるため、コストが高く、1度出た結果は一生変わることがない。アメリカで行われたアンケート調査でも、遺伝カウンセリングを行った上で遺伝子検査を受けた人の方が、十分な知識を持ち、満足度も高かったとの結果が出ており<sup>1)</sup>、検査の限界も把握した上での決断が望ましい。

## ● 乳癌は予防できるか

乳癌を発症するリスクが高いとわかった時点で重要なのは、定期的な検診による早期発見・早期治療を行うこと、また、予防的手術や薬物での予防を検

<BRCA1 遺伝子に病的変異がある場合>



<BRCA2 遺伝子に病的変異がある場合>

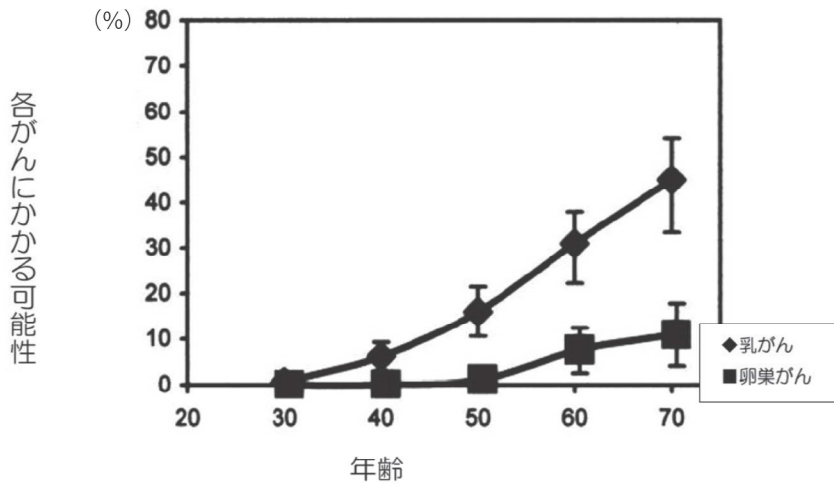


図2 遺伝子変異とがんのリスク

70歳までに乳がん (◆) または卵巣がん (■) の診断となる累積リスク. BRCA1 遺伝子変異の場合の方が BRCA2 遺伝子変異の場合と比較してリスクが高い. 日本 HBOC コンソーシアム「遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (HBOC) をご理解頂くために (ver. 3)」より.

討することである.

遺伝性乳癌・卵巣癌症候群と診断された場合, 癌の早期発症を想定し, 標準よりも早期からの検査が推奨される. 18歳からの自己触診, 25歳からの年2回の問診・視触診, 年1回の乳房 MRI 検査がすすめられる. また, 30歳から75歳までは年1回のマンモグラフィと乳房 MRI が推奨される.

遺伝子変異が確認された女性のカウンセリングには, リスク低減乳房切除術についての話し合いが必ず含まれることとなる. リスク低減両側乳房切除術によって乳癌発症リスクが90%以上減少すると報告されている<sup>2)</sup>. また, 手術を受けることによって乳

癌に対する心理的な不安も軽減したと報告されている. しかし, 現在に至る研究の結果からは, 予防的乳房切除によって乳癌死亡が減少すると結論づけるだけの明確なエビデンスは得られていない<sup>3)</sup>. その理由としては, 乳癌の場合, マンモグラフィや MRI などの検査によって早期発見が可能な場合が多く, 適切な治療を行うことで十分な効果が出る可能性があると考えられているためである. また, 手術の合併症のリスクや乳房再建後の整容性に対する満足度などについて, あらかじめよく話し合うことが重要である.

手術の他には薬物での予防という選択肢もある.

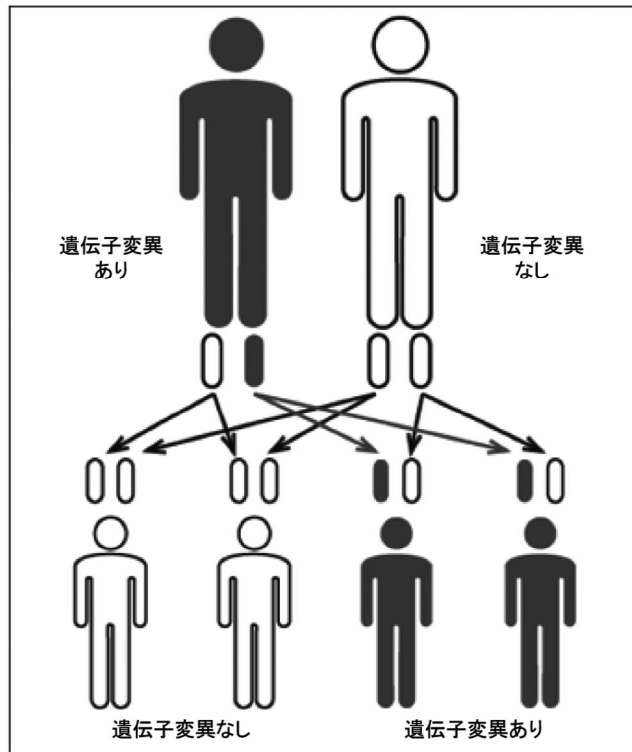


図3

常染色体優性遺伝の遺伝様式。人間の遺伝子は23対46個の染色体を持つ。子どもは父親と母親からそれぞれ23個の染色体を受け継いでいる。親のどちらかが遺伝子変異を持っていた場合、50%の確率で子どもにその変異が受け継がれることとなる。また、例外的に親が遺伝子変異を持たなくても、突然変異で *BRCA* 遺伝子の変異を持つことがある。

表1 遺伝子検査を考慮すべき基準

- ・45歳以下で診断された
- ・2つ以上の乳癌（両側または同側）の診断を受け、最初の診断が50歳以下である
- ・本人が50歳以下で乳癌の診断を受け、近親者に乳癌患者が一人以上、膵癌患者が一人以上、または前立腺癌患者が一人以上いる
- ・60歳以下でトリプルネガティブ（ホルモン（エストロゲンとプロゲステロン）受容体陰性、HER2陰性）の乳癌と診断された
- ・近親者に50歳以下で診断を受けた乳癌患者が一人以上いる
- ・近親者に年齢を問わず乳癌患者が二人以上いる
- ・近親者に卵巣癌患者が一人以上いる
- ・近親者に年齢を問わず膵癌および/または前立腺癌患者が二人以上いる
- ・近親者に乳癌の男性患者がいる

エストロゲン受容体調節薬（タモキシフェン、ラロキシフェン）の使用により、乳癌の発症リスクが高いとみられる閉経後女性で乳癌のリスクが低下することが示されている。乳癌を発症したことがある *BRCA* 変異を持つ女性において、対側乳癌のリスクが約45%から60%低減すると考えられている<sup>4)</sup>。

## ● おわりに

「リスクが高いとわかったとき、選択肢があるのだということを知ってほしい。人生には多くの困難がつきものです。しかし、自分でコントロールできる問題を恐れるべきではありません。（筆者訳。2013年5月14日、The New York Times より抜粋<sup>1)</sup>）」そ

う締めくくられたアンジェリーナ・ジョリーの言葉に示されているとおり、病気を防ぎ、健康を維持する新しい遺伝子診療は日進月歩の進化を遂げている。社会でのニーズは高く、それに応える体制作りが急務である。

**著者の利益相反**：本論文発表内容に関連して申告なし。

---

[文献]

- 1) Armstrong J, Toscano M, Kotchko N et al. Utilization and Outcomes of BRCA Genetic Testing and Counseling in a National Commercially Insured Population: The ABOUT Study. *JAMA Oncol* 2015 ; 1 (9) : 1251-60.
- 2) Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 1055-62.
- 3) Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(11) : CD002748.
- 4) Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers: a case-control study. *Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Lancet* 2000 ; 356 : 1876-81.