



PALB2遺伝子変異陽性家系における乳がんのリスク

Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al :

Breast-cancer risk in families with mutations in *PALB2*.

The New England Journal of Medicine 371 : 497-506, 2014

解説

山内 清明¹ / 大瀬戸 久美子²

北野病院プレストセンター・乳腺外科主任部長¹ / 認定遺伝カウンセラー²

はじめに

遺伝性乳がん発症に関わる *BRCA1*, *BRCA2*などの遺伝子によりその原因が説明できる乳がんは約60%であることから、まだ発見されていない新規の関連遺伝子があると考えられている。その候補遺伝子として *PALB2* 遺伝子が2007年3月に『Nature』誌に報告された¹⁾。*PALB2*はファンコーニ貧血の発症に関わることから *FANCN*とも呼ばれ、フィンランドの一集団を対象とした研究により、乳がんのリスク増大と関連がある変異を有することが明らかにされた。その後次々とフランス系カナダ人²⁾やスペイン人³⁾の *PALB2*変異陽性乳がんの解析結果が報告されたが、いずれも同様の結果であった。*PALB2*は *BRCA2*とともにDNA修復に関与することから命名されており (partner and localizer of *BRCA2*)、*PALB2*遺伝子変異はDNA修復機能を阻害するが、これまでに乳がんの生涯発症リスクに関する報告はなかった。2014年8月の『The New England Journal of Medicine』誌にこの *PALB2* 遺伝子の変異による乳がんの生涯発症リスクが発表されたので紹介する。

背景

*PALB2*は、遺伝性乳がん卵巣がん (hereditary breast and ovarian cancer ; HBOC) の原因遺伝子の1つとして知られる *BRCA2* と相互作用する蛋白として発見され、その後 *BRCA1* も相互作用することが確認された。*PALB2*は、*BRCA2*がもつゲノム安定性維持機能においてきわめて重要な役割を果たすことが知られている。生殖細胞系における *PALB2* 機能喪失型変異により乳がんと膵がんの発症リスクが高まることが知られており、世界各国の研究により、乳がん患者がいる家族の0.6~3.9%にこの変異がみついている。しかし、*PALB2* 機能喪失型変異が乳がんの生涯発症リスクに及ぼす影響は明らかではなかった。

方法

著者らは、世界各国の14施設を通じて、*BRCA1*と *BRCA2*

に変異をもたないが、*PALB2*に乳がんに関連する truncation, splice, または deletion などの変異を有する154家系362人の乳がんリスクを解析した。*PALB2*の遺伝子型と乳がんの家族集積性、および遺伝的要因や環境的要因などのその他の要因を考慮に入れた修正複合分離解析法を用いて、*PALB2*変異保有者の乳がんリスクを年齢別に推定した。

結果と考察

154家系において48種類の異なる *PALB2* 機能喪失型変異がみつかった。*PALB2*変異保有者における乳がんの相対リスクは若年者ほど高く、一般女性に比べて20~24歳では9.01倍 (95%信頼区間 (CI) : 5.70~14.16) であるが、加齢とともに減少して、75~79歳で4.56倍 (95%CI : 3.48~5.95) であった (表1)。

*PALB2*変異保有者における乳がんの推定累積リスクは、50歳までは14% (95%CI : 9~20)、70歳までは35% (95%CI : 26~46) であった (図1)。*PALB2*変異保有者を出生年代別コホートに分けて乳がんリスクを推定したところ、1940年より前に生まれた集団を対照とすると、1940~1959年生まれの集団における乳がんの相対リスクは2.84倍 (95% Floated CI : 1.64~4.93)、1960年以降に生まれた集団では6.29倍 (95% Floated CI : 2.81~14.10) と、出生年が遅いほど *PALB2*変異保有者の乳がんリスクは高いことが示唆された ($p < 0.001$) (表2)。またほかの家族因子によっても有意な影響を受けていたが ($p = 0.04$)、これはサーベイランスの方法の違いによる可能性がある。*PALB2*変異保有者が70歳までに乳がんを発症する累積乳がんリスクは、母親が50歳まで乳がん罹患しておらず、母方の祖母が70歳までに乳がん罹患しなかった女性では33% (95%CI : 25~44)、姉妹と母親の2人以上が50歳時点で乳がん罹患していた女性では58% (95%CI : 50~66) と差があった (表3)。これはこれまでの報告と同様であり、また *PALB2* の遺伝子型と家族歴とともに考慮してリスクレベルや至適対応方法の決定に応用すべきである。

*PALB2*変異保有率は0.08%であるが、機能喪失型変異の乳がん家族集積率は2.4%である。しかし、この推定値は臨床的に症例数の少ない母集団を用いた推定による