

What's
New

乳がんの遺伝学的検査の現状と課題・今後の展望

Current status, issues, and future prospects of genetic testing for breast cancer

関根 悠哉¹ / 桃沢 幸秀²理化学研究所生命医科学研究センター基盤技術開発研究チーム大学院生リサーチ・アソシエイト(JRA)¹ / チームリーダー²

はじめに

乳がんのリスク遺伝子である*BRCA1*, *BRCA2*に病的バリエーションを有することで乳がんの発症リスクが約10倍程度上昇することが知られている¹⁾。特に、2013年に米国の俳優であるアンジェリーナ・ジョリー氏が*BRCA1*の病的バリエーション保有者であること、さらに予防的乳房切除を実施したことを公表²⁾し、病的バリエーションと乳がんの関連について一般に広く知られるきっかけとなった。さらに、最新のNational Comprehensive Cancer Network(NCCN)ガイドライン³⁾で切除不能再発または転移性乳がん症例の標準的治療として、*BRCA1*, *BRCA2*の病的バリエーション保有者に対してオラパリブやtalazoparib(日本未承認)の使用を“Preferred”とするなど、病的バリエーションの有無に応じた治療が本格化している。また日本においては、オラパリブが*BRCA1*, *BRCA2*の病的バリエーションを有する特定の乳がん患者の治療として2018年に保険収載され、また2020年には病的バリエーション保有者に対しての予防的乳房切除術も保険収載されるなど、ゲノム医療が実現している最中である。

さまざまな研究により*BRCA1*, *BRCA2*以外のリスク遺伝子も同定され、また各々の病的バリエーション保有者の有する特徴的な臨床所見が見出されている。しかし、医療に直結した飛躍的に進展する領域であるが、いまだ探求すべき課題が多く残されており今後も継続した研究が求められる現状である。今回は、乳がんの遺伝学的検査をテーマに現状と課題、今後の展望についてわれわれの私見も踏まえて論じる。

現状と課題

1. 検査対象遺伝子の選定について

1994年に*BRCA1*が乳がんの原因⁴⁾となることが同定され、各集団において一定の頻度で病的バリエーションが存在しリスクとなることが明らかとなっている。乳がんのリスク遺伝子についてはさまざまな報告がされている。日本からは、われわれ⁵⁾がバイオバンク・ジャパン⁶⁾⁷⁾に収集されたhospital-basedのコホートから約7,000人の乳がん患者と、約11,000人の対照群のゲノムと臨床情報を用い、研究当時NCCNガイドラインで乳がんのリスク遺伝子とされていた11個の遺伝子を対象に症例対照研究を実施し、リスク

遺伝子として*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *PTEN*, *CHEK2*, *NF1*, *ATM*の8遺伝子を同定した。直近においてはBreast Cancer Association Consortium⁸⁾がpopulation-basedのコホートを対象に約49,000人の乳がん患者と約5万人の対照群のデータを用い、34個の遺伝子に対して最大規模の症例対照研究を実施し、*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *BARD1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *PTEN*, *NF1*, *TP53*, *MSH6*の12個の遺伝子をリスク遺伝子として報告した。現在NCCNガイドライン⁹⁾で、乳がんのリスク遺伝子として19個の遺伝子が記載されているが、そのすべての遺伝子が大規模な症例対照研究の結果からは実際に関連を示すわけではない。昨今において多数の遺伝子を包括的に検査する遺伝子パネル検査が主流となっており、一度に数百単位の遺伝子を解析することが可能となっているが、すべての遺伝子が一様に発症リスクに関連するというわけでないことに留意したい。また、乳がんのリスク遺伝子とされていないが遺伝子パネルに含まれる遺伝子に二次的にバリエーションが同定されることや、病的意義が不明(variant of unknown significance; VUS)のバリエーションが増加することもあり¹⁰⁾、解釈するうえで医療従事者や患者へ混乱を招く可能性がある。今後さらなる新規リスク遺伝子の同定のほかに、機能解析を含めたVUSの評価などを行う必要がある。

2. 人種差について

欧米人種を中心に大規模なゲノム解析が多く報告されているが、これらの結果を日本人の集団にそのまま外挿するだけでは十分ではない。病的バリエーションは頻度が非常にまれ¹¹⁾(minor allele frequency<0.1%)であることが大半であり、また人種間でその頻度に差があることが知られている。乳がんのリスク遺伝子として確立している遺伝子においても人種ごとに高頻度に認める病的バリエーションが存在している。例を挙げると、アシュケナーズ系ユダヤ人の乳がん患者に関係する創始者変異¹²⁾として*BRCA1*の185delAGや5382insC、*BRCA2*の6174delTなどが知られている。日本の乳がん患者⁵⁾においては*BRCA1*のp.Leu63*や*BRCA2*のp.Ile605fs, p.Ile1859fs, p.Arg2318*といった病的バリエーションの頻度が高いことが挙げられる。また*BRCA1*, *BRCA2*以外の遺伝子で人種によって頻度が高いバリエーション