

# 臨床医のための 乳腺基礎医学

## 遺伝子パネル ～乳癌におけるゲノム医療～

山崎有人<sup>1</sup> / 笹野公伸<sup>2</sup>

1 東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野助教  
2 同 教授

### はじめに

本邦において乳癌の女性の年齢調整罹患率は1975年以降増加傾向にあり、悪性腫瘍のなかでも1、2位を争う。乳癌は他の悪性腫瘍と比較しても、近年の遺伝子解析技術の画期的な進歩の恩恵を最も受けている領域のひとつと考えられる。ER (estrogen receptor), PgR (progesterone receptor), HER2などのバイオマーカー検索を初めとし、各phenotypeに合わせた有効な治療法の選択が乳癌診療において鍵となることはいうまでもない。昨今、がんゲノム医療の進歩・普及により、特定の遺伝子異常を標的とした分子標的薬の開発が目覚ましい発展を遂げ、本邦でもこれら各症例に合わせた個別化医療、precision medicine が注目されてきている。近日中にはがんゲノム遺伝子パネル検査の保険適応の実現が見込まれるなか、本稿では乳癌領域における遺伝子パネル検査のこれまでの実績、がんゲノム医療の現状、そして今後展開されるであろう、がんゲノム医療新時代への課題について概説する。

### NCCN ガイドラインに基づく 遺伝性乳癌の重要性と治療戦略

乳癌は家族性遺伝性腫瘍としても重要な悪性腫瘍のひとつでもあり、特に家族性乳癌卵巣癌症候群 (hereditary breast and ovarian cancer syndrome : HBOC) の原因遺伝子であるBRCA1, BRCA2の遺伝子

変異検索を行うことは、予防や治療戦略上、非常に重要である。特に若年発症、乳癌の家族例のある症例では注意を要する必要がある、BRCA1/2のgermline mutationを有する症例では約40～80%の割合で乳癌を発症し得るデータが出ており、適切な予防・介入が必要である<sup>1-3)</sup>。

また、遺伝子変異の検索だけでなく、pathogenic variant/likely pathogenic variantを検出することも重要である。従来、全乳癌の約5～10%程度がBRCA1/2遺伝子異常に代表される家族性の症例と考えられてきた<sup>4-6)</sup>が、近年の次世代シーケンス (next generation sequence : NGS) を初めとする遺伝子解析ツールの目覚ましい発展により、多遺伝子アッセイにより多数の標的遺伝子を一度に検索できるようになった。その結果、数多くのpathogenic/likely pathogenic variantが検出可能となり、**図1**に示すように遺伝性の症例は全体の約20～30%と考えられるようになってきている<sup>7)</sup>。乳癌はBRCA1/2のほかにも、Li-Fraumeni 症候群、Cowden症候群、Peutz-Jeghers 症候群、hereditary gastric cancer などの遺伝性疾患に発生する悪性腫瘍の表現型のひとつでもあり、適切な遺伝子検査が必要とされる<sup>8)9)</sup>。NCCN ガイドライン (v.2, 2019) では**表1**のようなリスク評価のもと、適切な遺伝子検査を行うべきと述べられている。そのなかでtumor protein p53 (TP53), phosphatase and tensin homolog (PTEN), serine/threonine kinase 11 (STK11), cadherin 1 (CDH1), ataxia telangiectasia mutated (ATM : ATM serine threonine kinase), checkpoint kinase 2 (CHEK2), partner and localizer