

乳がんと遺伝子

春日井市民病院 外科

古田美保

2022/9/10 第62回春日井市民公開講座



最近乳がんの診断、治療で遺伝子を調べる検査が増えてきました。

遺伝子を調べると何がわかるのでしょうか？

そもそも遺伝子って何？

・・・こんなことを今日は考えていきたいと思います。



本日の内容

- ✓ 乳がんの疫学
- ✓ 2つの遺伝子の話
- ✓ 遺伝性乳がん卵巣がん：HBOC
- ✓ 最近の乳がんのトピックス

参考図書



2022年版
7月発刊

編：JOHBOC：日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構
「ゲノム情報を活用した遺伝性腫瘍の先制的医療提供体制の整備に関する研究」班

参考図書



2022年版
7月発刊



遺伝性乳がん卵巣がんHBOCを
ご理解いただくために ver.2022.1*

*ウェブサイトからダウンロード可能



2021年版
医療者向け

JOHBOC : 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構

参考図書



2022年版
7月発刊

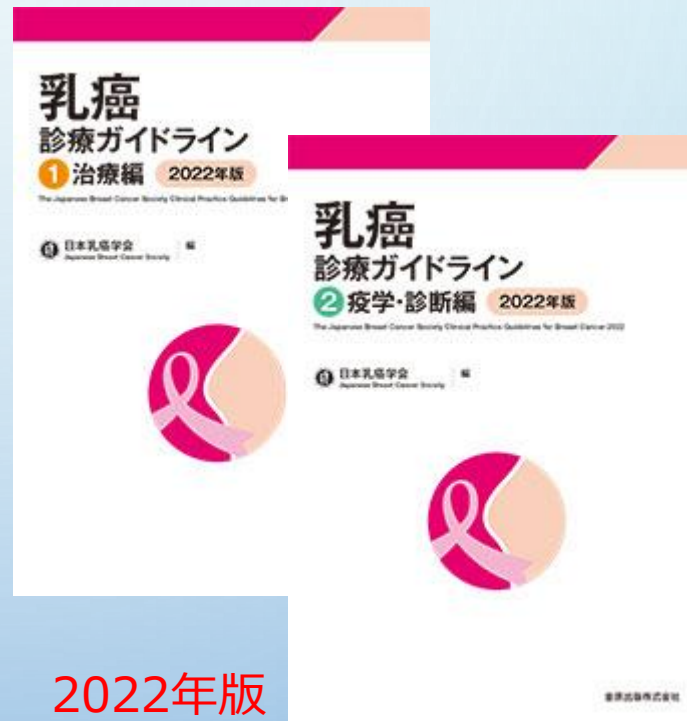


遺伝性乳がん卵巣がんHBOCを
ご理解いただくために ver.2022.1*

*ウェブサイトからダウンロード可能



2021年版
医療者向け



2022年版
医療者向け
7月発刊



2019年版

日本乳癌学会

JOHBOC : 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構

乳がんの疫学

最新がん統計

- 日本人が一生のうちにがんと診断される確率（2018年データに基づく）
男性65.0%（2人に1人）
女性50.2%（2人に1人）
- 日本人ががんで死亡する確率（2020年のデータに基づく）
男性26.7%（4人に1人）
女性17.9%（6人に1人）

がん罹患数の順位（2019年）

	1位	2位	3位	4位	5位
総数	大腸	肺	胃	乳房	前立腺
男性	前立腺	大腸	胃	肺	肝臓
女性	乳房	大腸	肺	胃	子宮

元データ：e-Stat（全国がん登録）

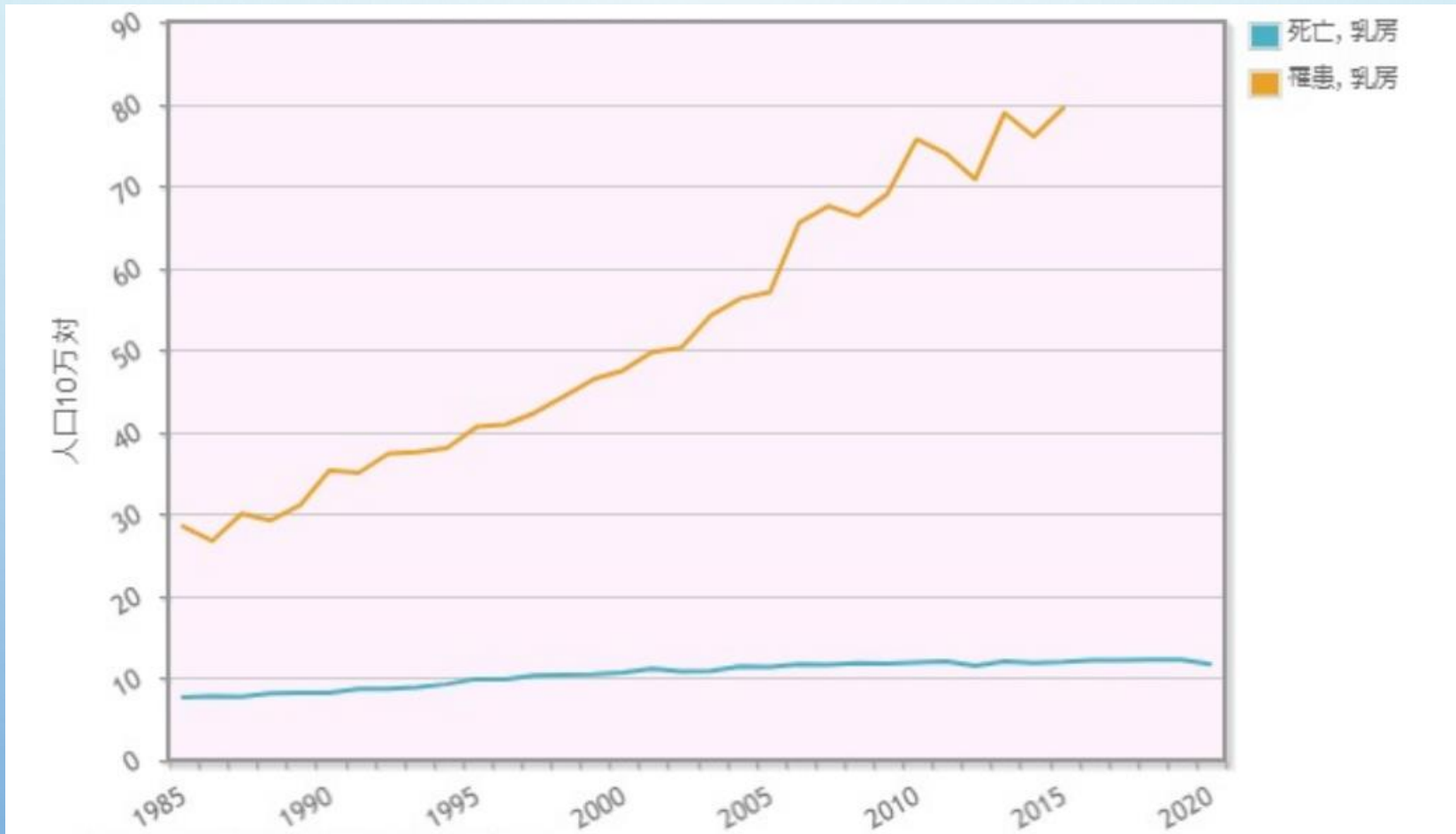
がん死亡数の順位（2020年）

	1位	2位	3位	4位	5位
男女計	肺	大腸	胃	膵臓	肝臓
男性	肺	胃	大腸	膵臓	肝臓
女性	大腸	肺	膵臓	乳房	胃

元データ：人口動態統計がん死亡データ

乳がんの罹患率と死亡率の年次推移

乳がんの罹患率は増加し、女性の9人に1人が罹患するといわれています。

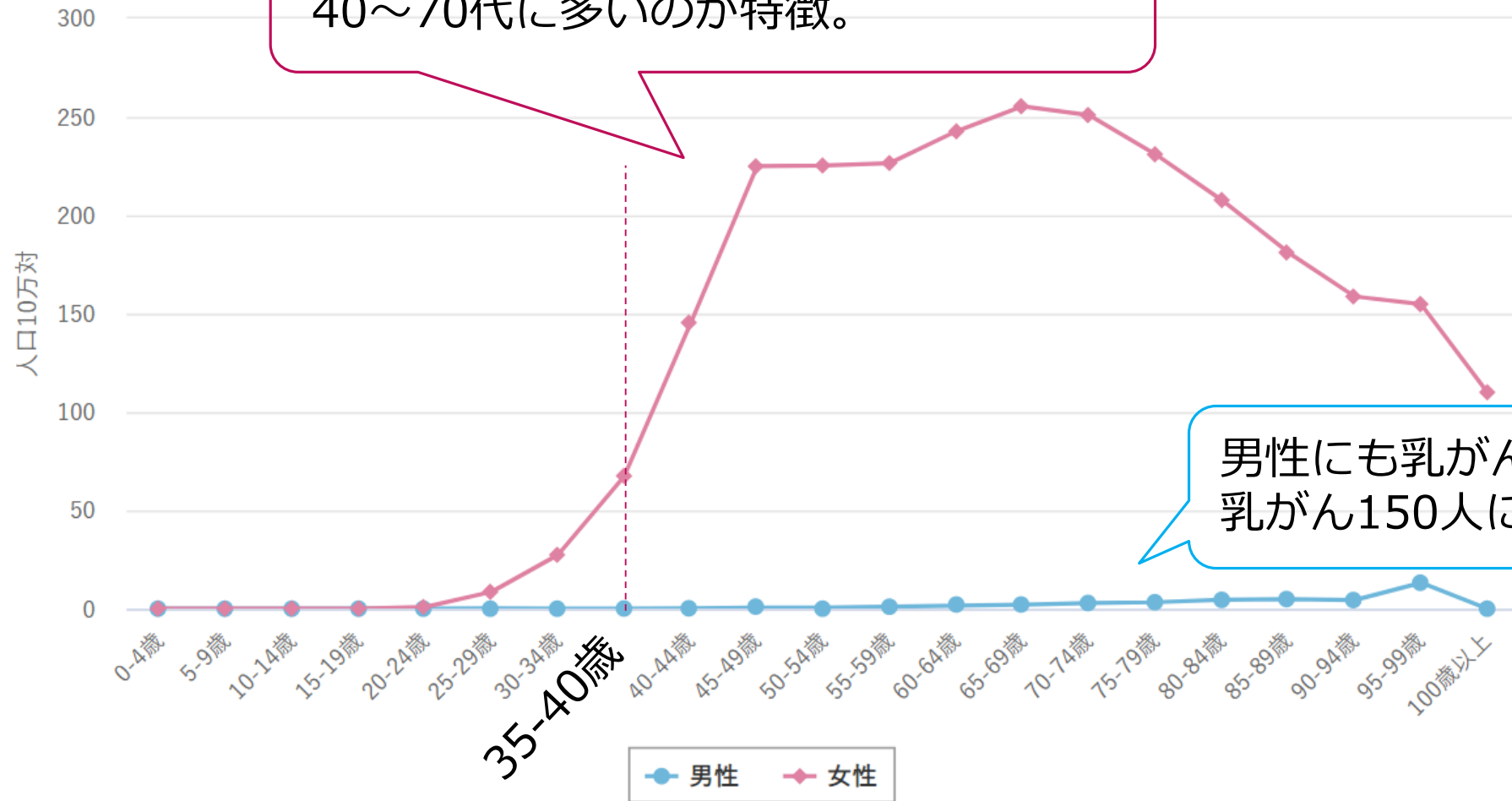


部位別 年齢調整死亡率（全国）・罹患率（高積度地域）年次推移
[女性, 全年齢]

資料：国立がん研究センターがん対策情報センター

乳がんはどの年齢層で多いか？

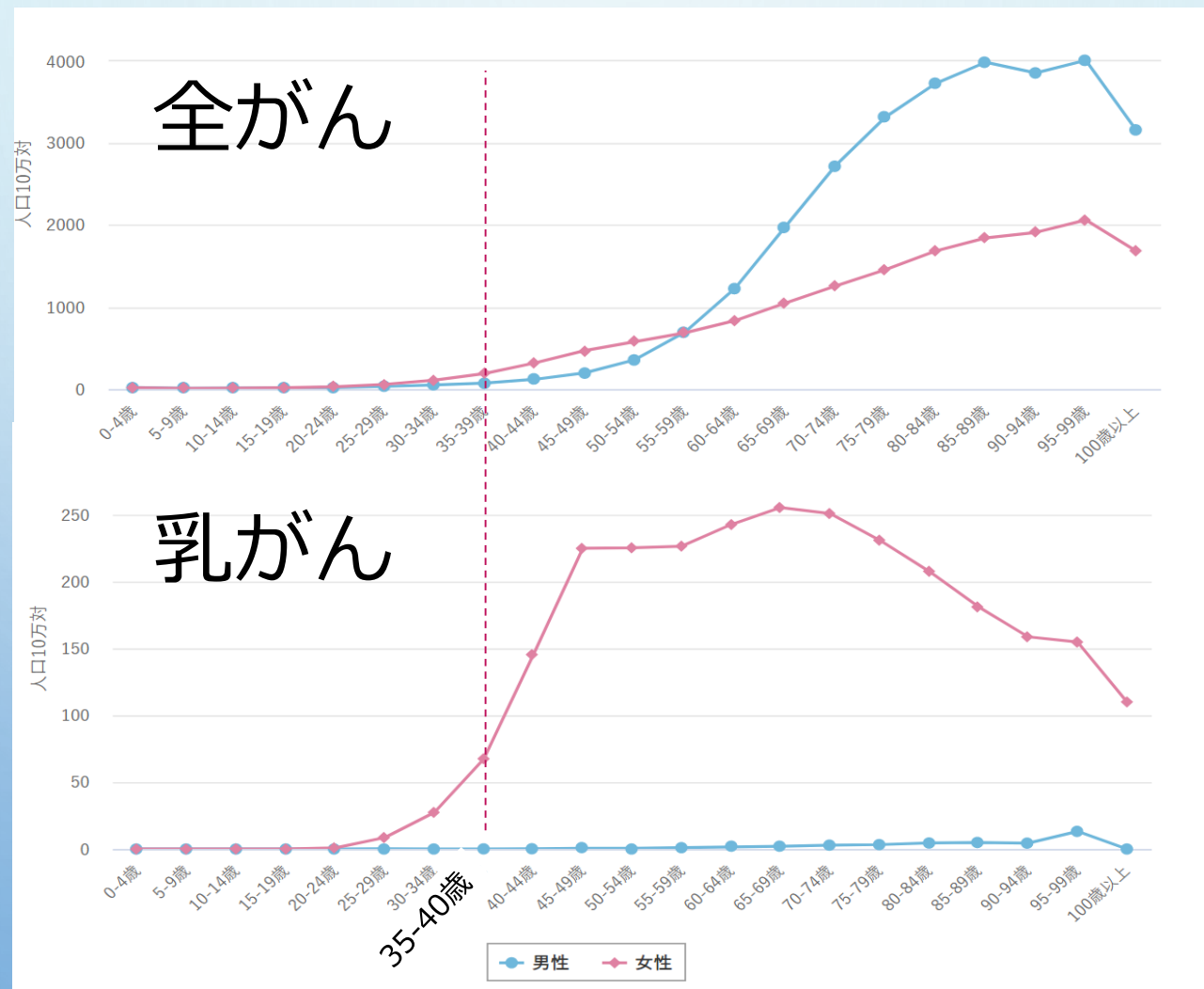
女性では35歳くらいから急激に増え、
40～70代に多いのが特徴。



男性にも乳がんが発症します。
乳がん150人に1人。

乳がんはどの年齢層で多いか？

ほかのがんも含めた全がんに比べ乳がんの発症年齢が若いことが特徴。



2つの遺伝子の話

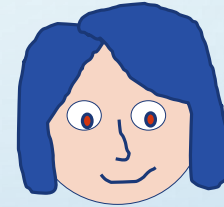
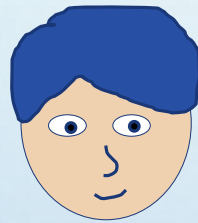
- * 両親から受け継ぐ遺伝子
- * がんの遺伝子

「遺伝」というと・・・

お父さんとお母さんから子供に受け継がれているもの。

お父さん

お母さん

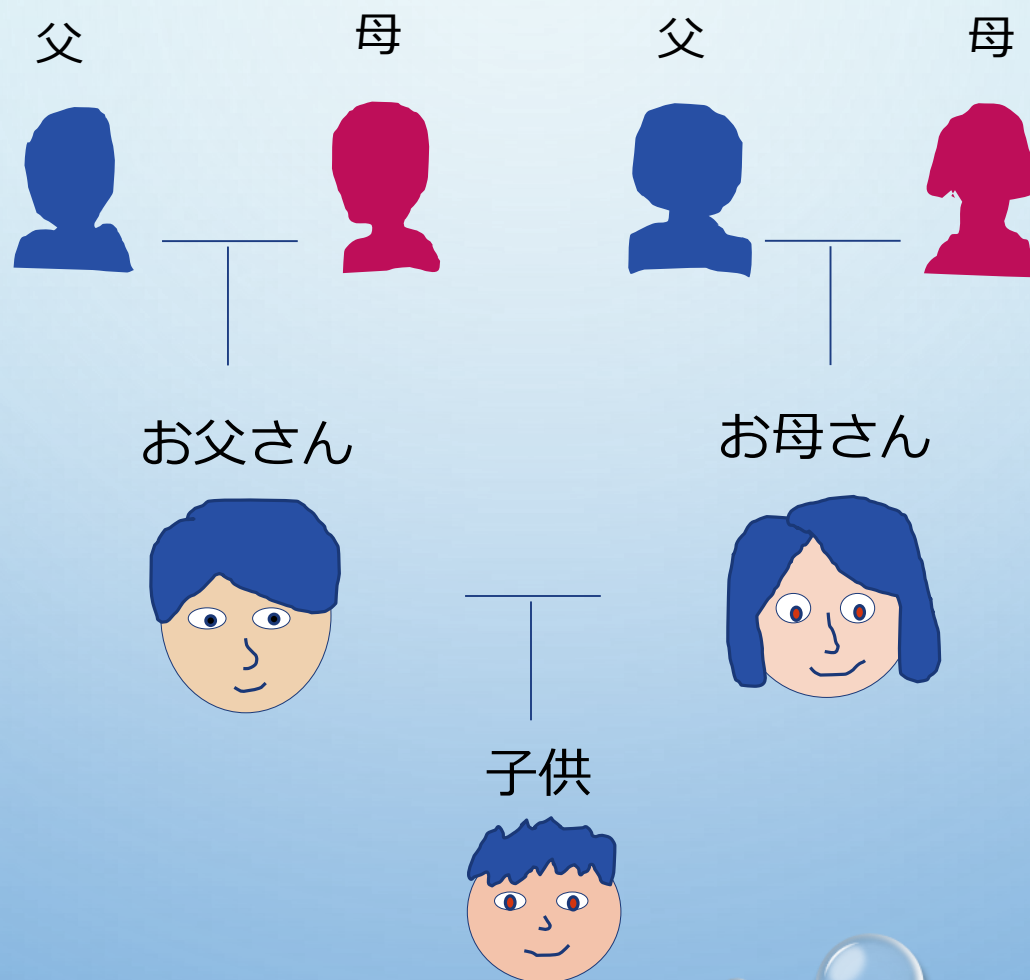


子供



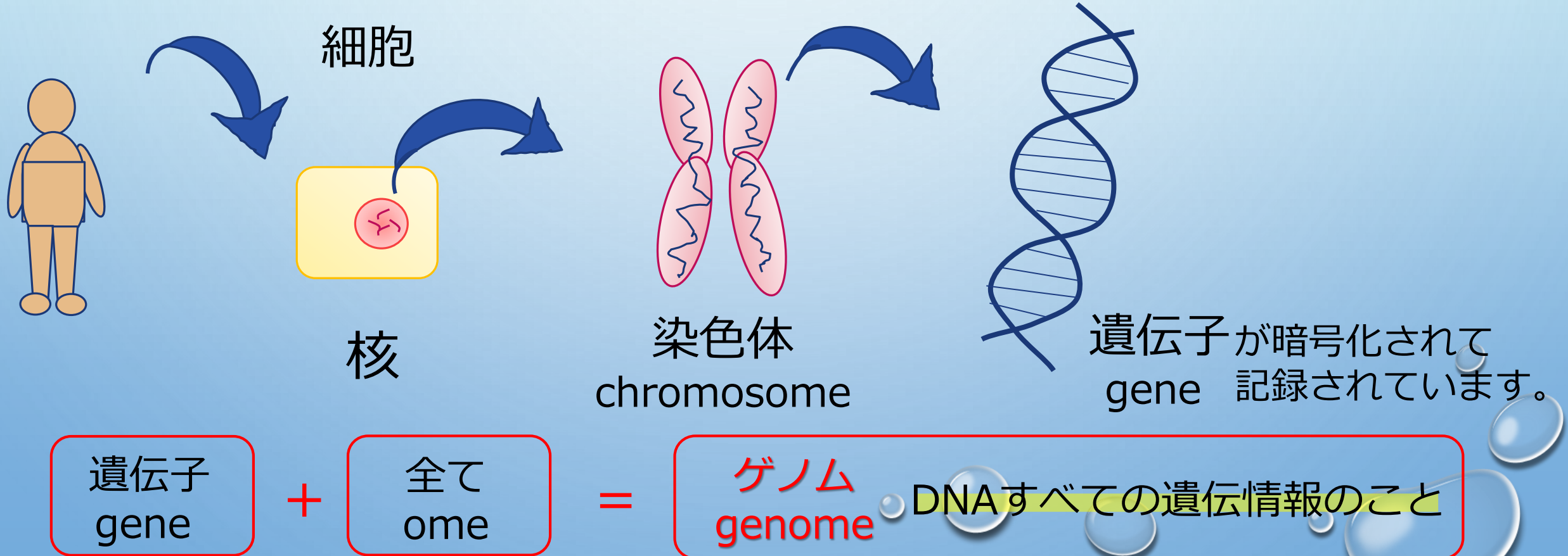
- ・ 背の高さや体形・顔の形・・・など「お母さん似」「お父さん似」と言いますね。
- ・ ほかにも「がんになりやすい体質」「高血圧」「糖尿病」「脂質代謝異常」などいろいろな体質として両親から受け継いでいます。

この体質は「お父さん」「お母さん」の
そのまた両親から受け継がれています。



受け継がれた遺伝の情報は
私たちの身体をつくる細胞すべてに
同じDNA、遺伝子として収納されています。

DNA：デオキシリボ核酸

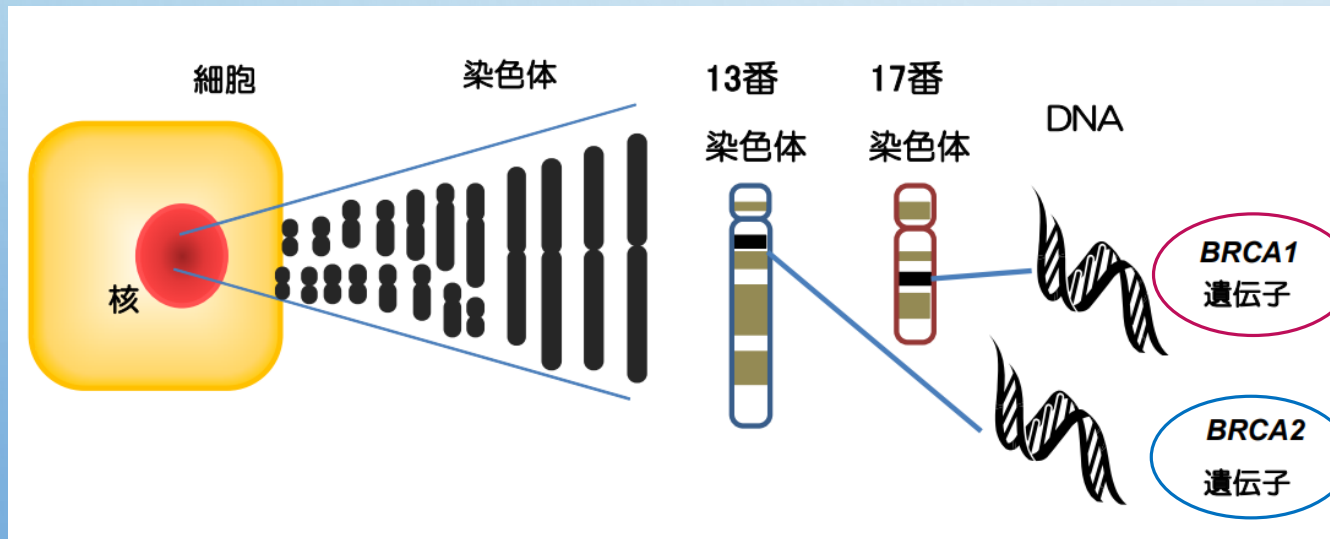


遺伝子の情報は人類でほとんど共通。

ひとりひとりで遺伝子の中身に違いがあり
この違いを バリエーション「変化」と言います。

↑
遺伝子変異

例えば「BRCA」という遺伝子



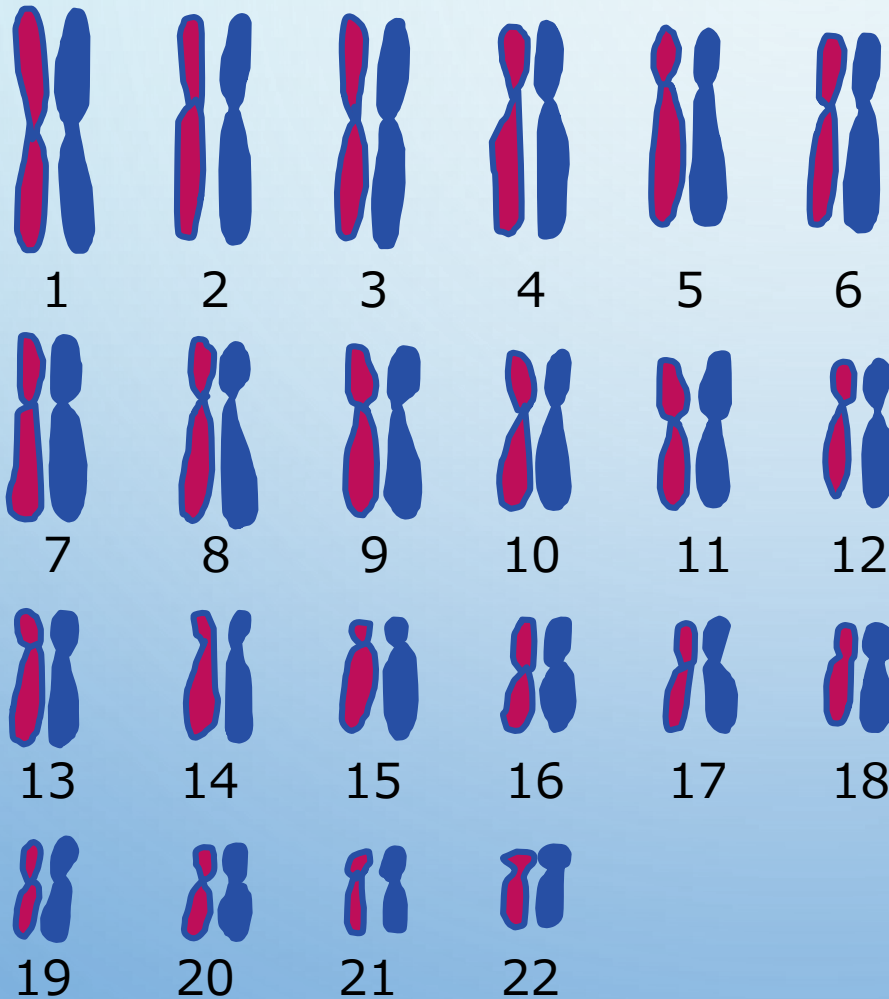
「**BRCA1**遺伝子」は17番染色体、
「**BRCA2**遺伝子」は13番染色体に存在。

「BRCA遺伝子」の **病的バリエーション**「**変化**」
→「遺伝性乳がん卵巣がん」

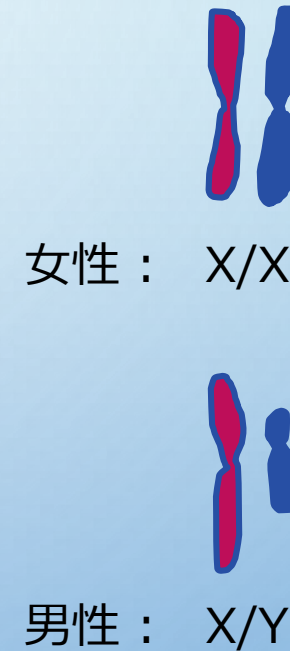
明らかに病気の発症と関連がある遺伝子の**変化**
= **病的バリエーション**

染色体は2本で1対 1本ずつ母親と父親から譲り受けています。

常染色体



性染色体



■
母親由来

■
父親由来

2つの遺伝子の話

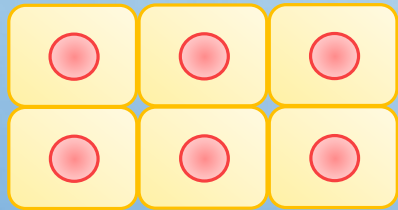
* 両親から受け継ぐ遺伝子

* がんの遺伝子

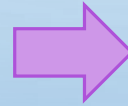
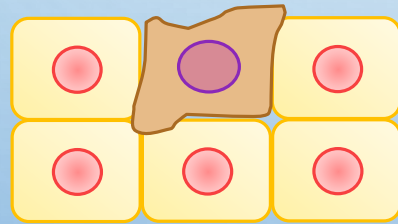
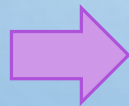
「がん」はどのように発生するのでしょうか？

がんは、正常な細胞（組織）に遺伝子の変化が起こることで
異常な細胞が増え続ける病気。

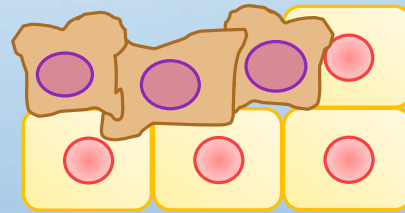
正常な細胞



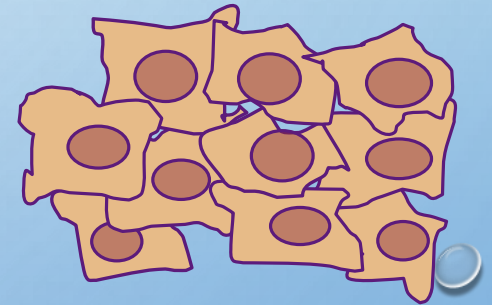
1つの細胞に
遺伝子の変化が起こる



いくつかの細胞に
遺伝子の変化が起こり
増えていく



がん細胞となり
さらに広がっていく



がんの発症と遺伝の関係



遺伝要因

生まれた時から
持っている遺伝
子の変化

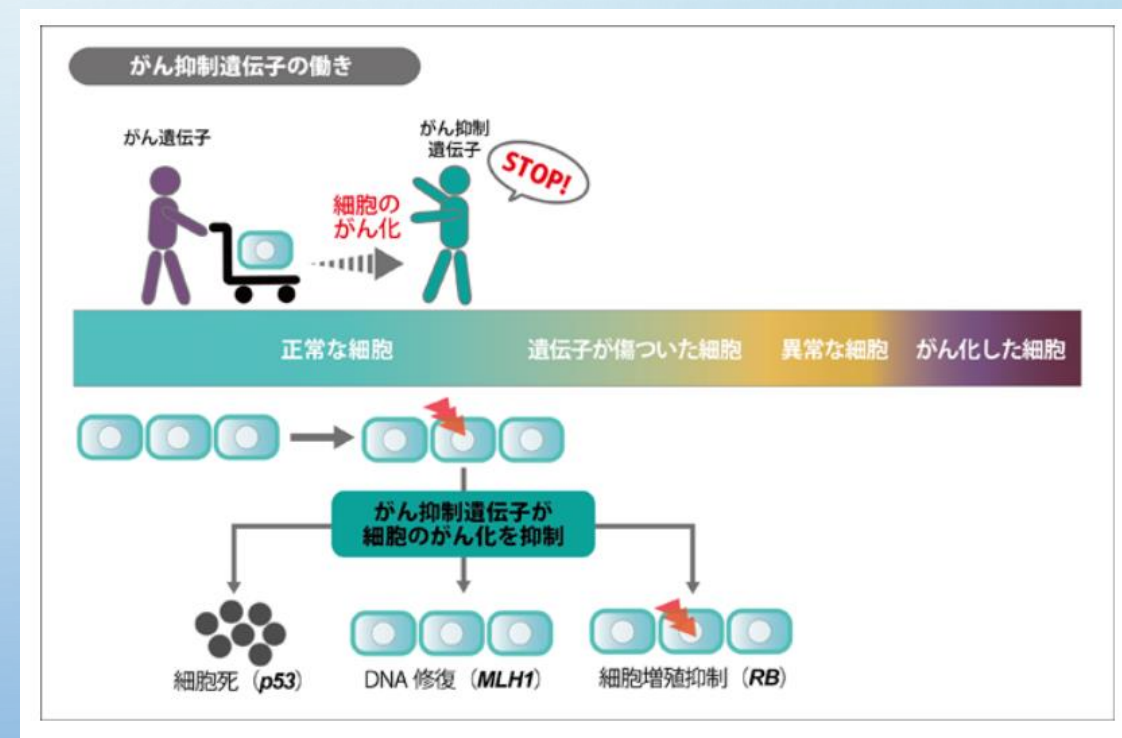
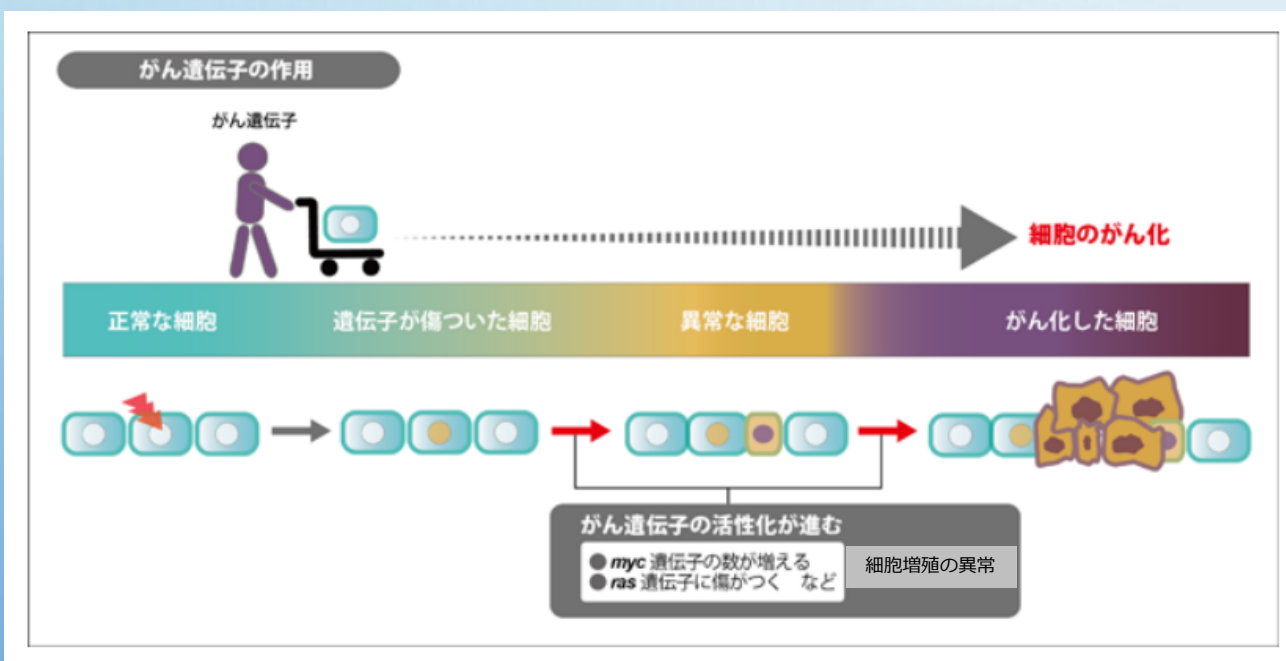
環境要因

年齢、紫外線、
たばこ、お酒、
食べ物、ホルモ
ン、感染など

遺伝子に変化を与え、細胞が増えるのを止められなくなり、
最終的にがんの発生。

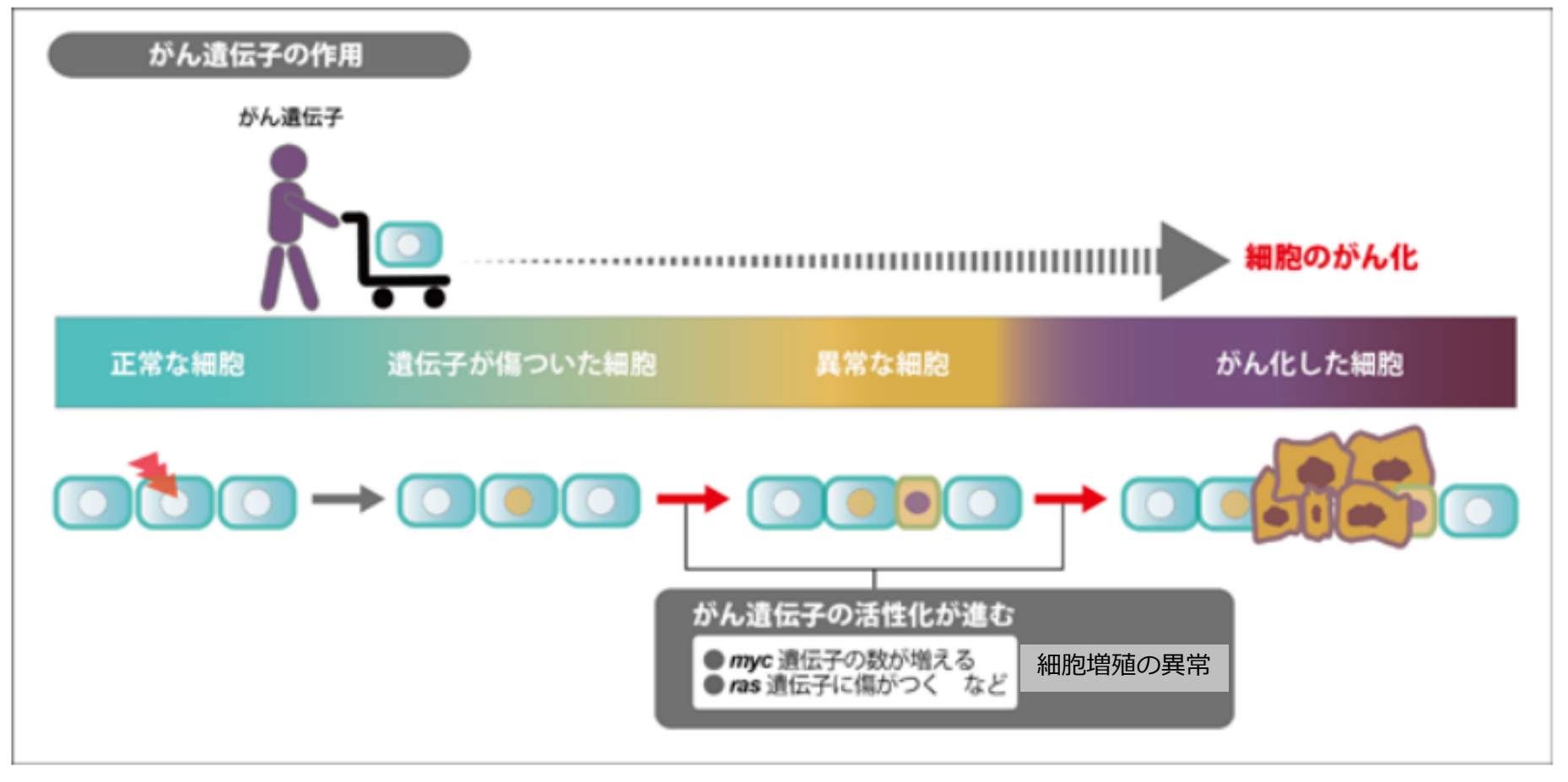
「がん遺伝子」と「がん抑制遺伝子」

「がん遺伝子」はがん化のアクセル、「がん抑制遺伝子」はブレーキ。



「がん遺伝子」

「がん遺伝子」に傷がつくと、細胞増殖のアクセルが踏まれたままの状態になることが知られています。

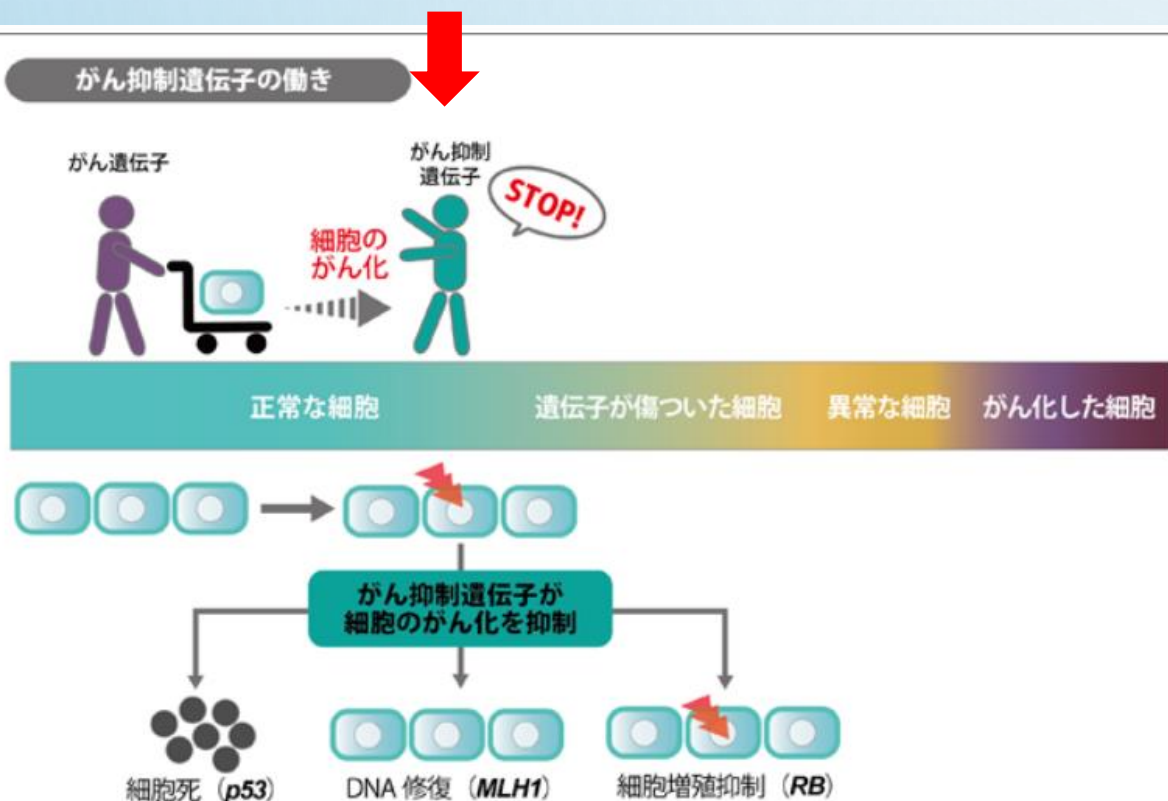


「がん抑制遺伝子」

DNAの傷が蓄積するとがん化に結び付くので修復が必要です。

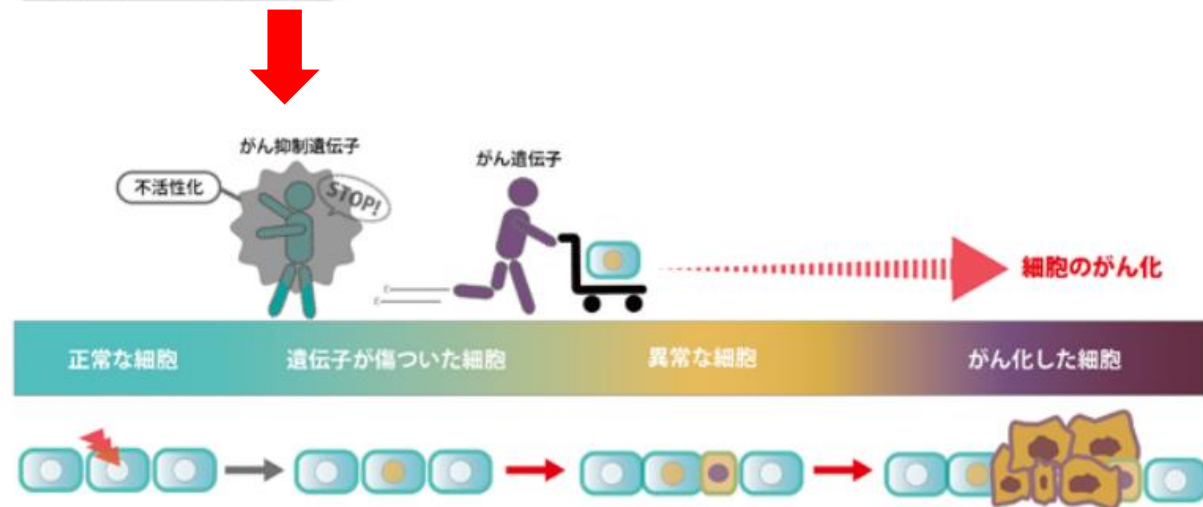
「がん抑制遺伝子」は、異常細胞が無限に増殖しないように、異常を感知して、細胞の増殖を抑制したり、DNAの傷を修復したり、細胞に細胞死（アポトーシス）を誘導したりする働きをします。

がん抑制遺伝子の働き



「がん抑制遺伝子」の不活化 → がん化

がん抑制遺伝子の不活性化



「2つの遺伝子の話」 まとめ

検査

生殖細胞系遺伝子検査
(遺伝学的検査)
→ 血液 (白血球)

＊ 両親から受け継ぐ遺伝子：生殖細胞系

両親から受け継がれた遺伝の情報は、私たちの身体をつくる細胞すべてに同じDNA、遺伝子として収納されています。

検査

体細胞遺伝子検査
→ がん細胞 (がん組織)

＊ がんの遺伝子：体細胞系

がんは、正常な細胞（組織）に遺伝子の変化が起これることで異常な細胞が増え続ける病気。

＊ がん化のアクセル「がん遺伝子」・ブレーキ「がん抑制遺伝子」

遺伝性乳がん卵巣がん：HBOC

2013年05月

乳がん予防のために両乳腺切除手術を受けたことを、The New York Times紙へ寄稿。



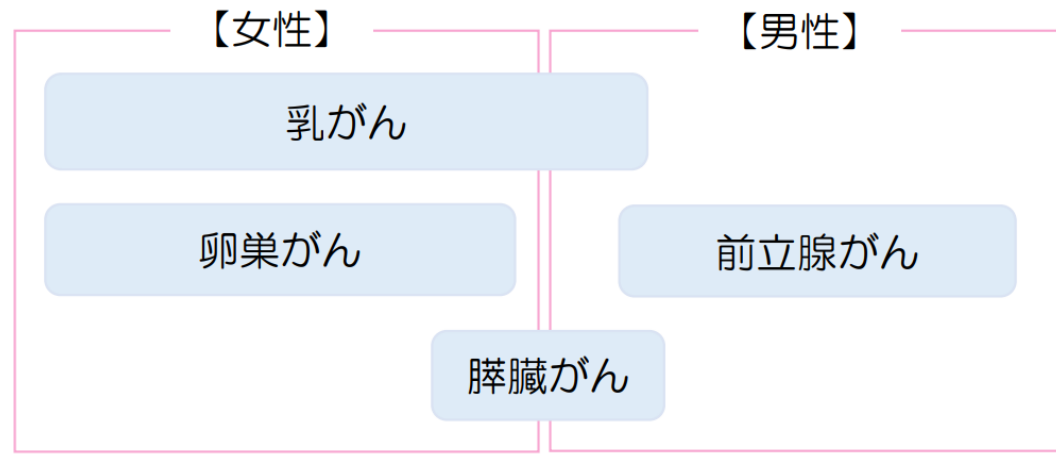
遺伝性乳がん卵巣がん ハイバーオーサー hereditary breast and ovarian cancer, HBOC

- 遺伝的要因がより強く影響しているがんを「**遺伝性腫瘍**」といいます。
- **遺伝性乳がん卵巣がん・HBOC** は代表的な遺伝性腫瘍の一つ。
- 日本人では200~500人に1人 がこの遺伝的体質を持っているといわれています。
(病的バリエーション)



HBOCと関連するがん

- *BRCA1*遺伝子または*BRCA2*遺伝子に病的バリエーションを持っていると、以下のがんの発症率が高くなることがわかっています。





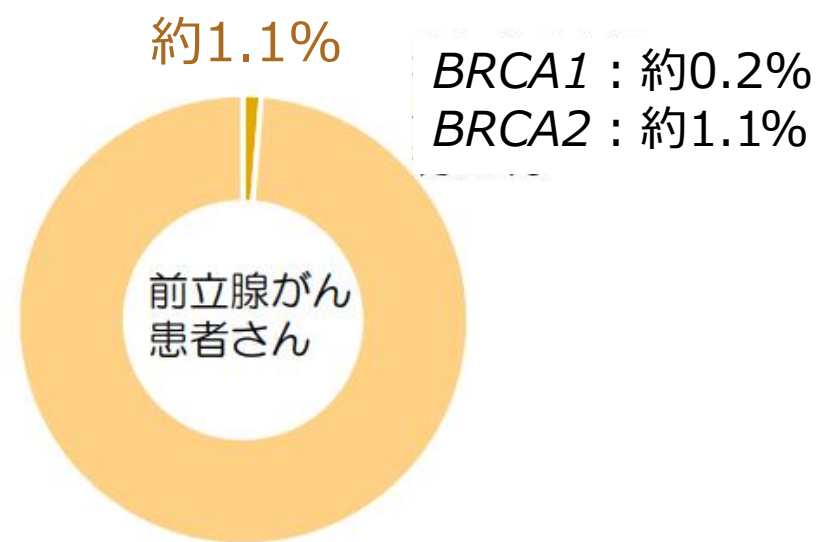
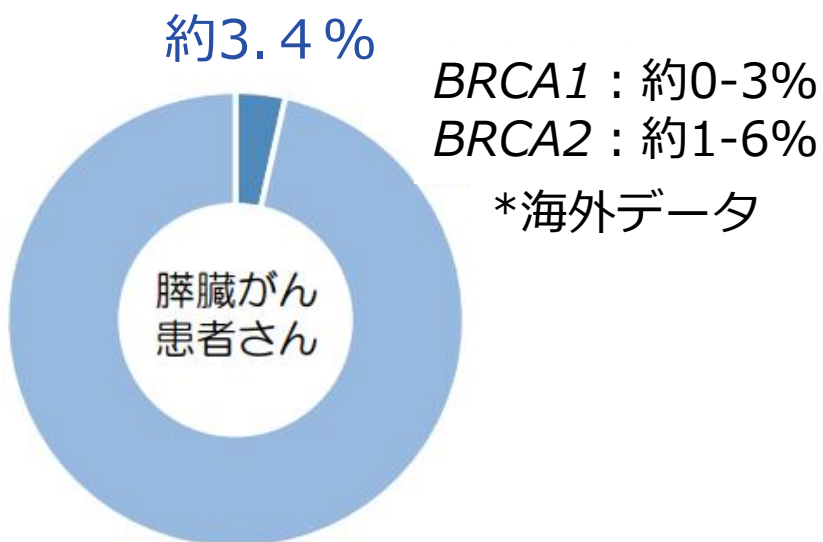
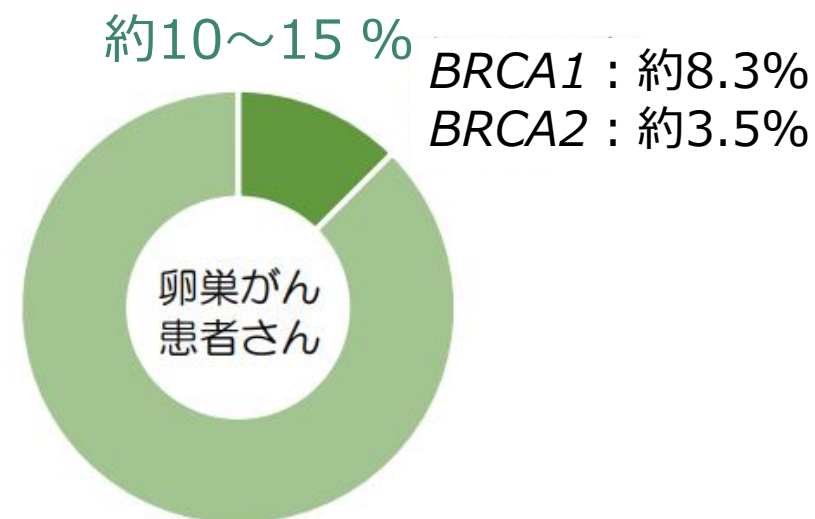
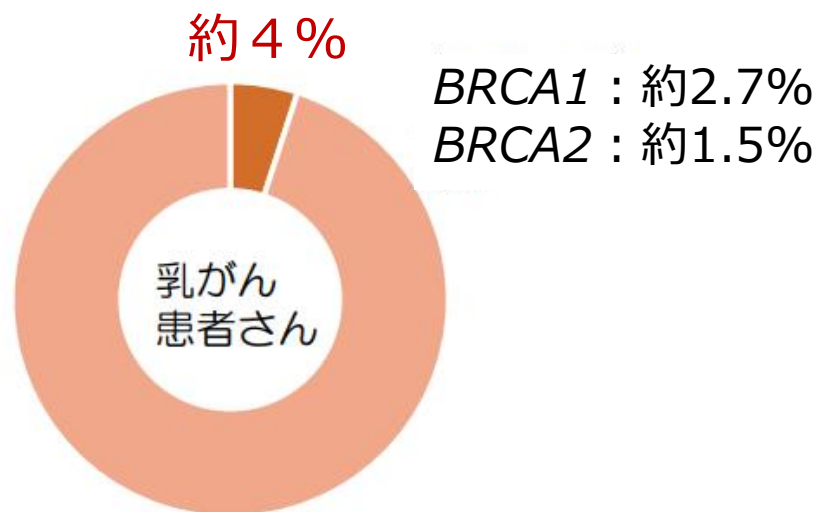
HBOCが関連するがんの発症率

*BRCA1*遺伝子と*BRCA2*遺伝子、

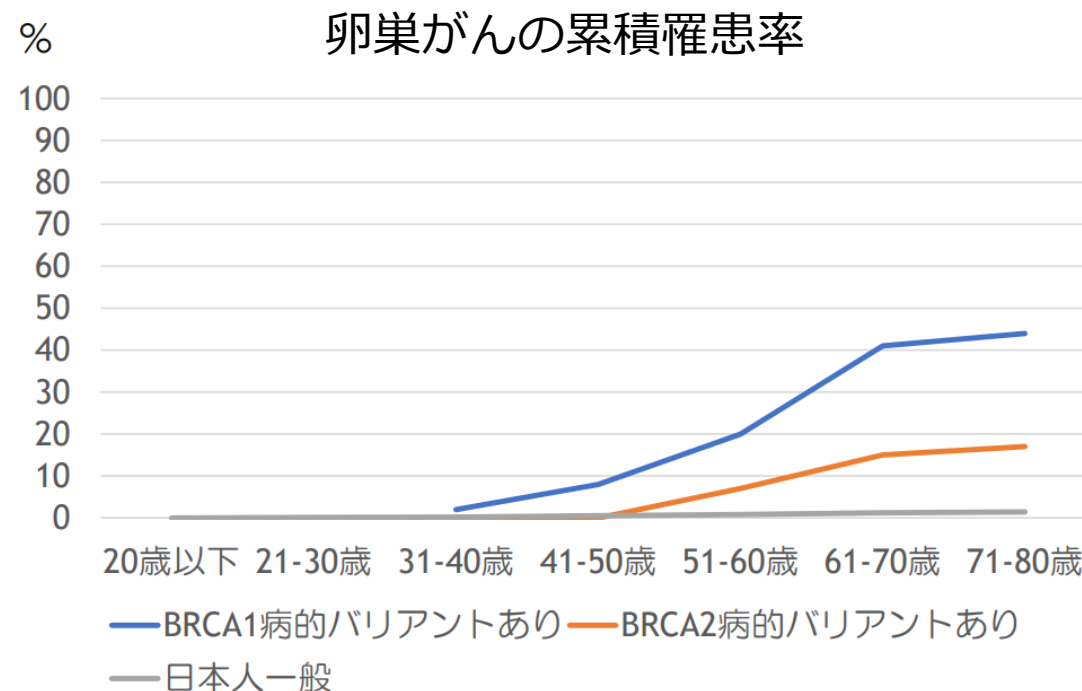
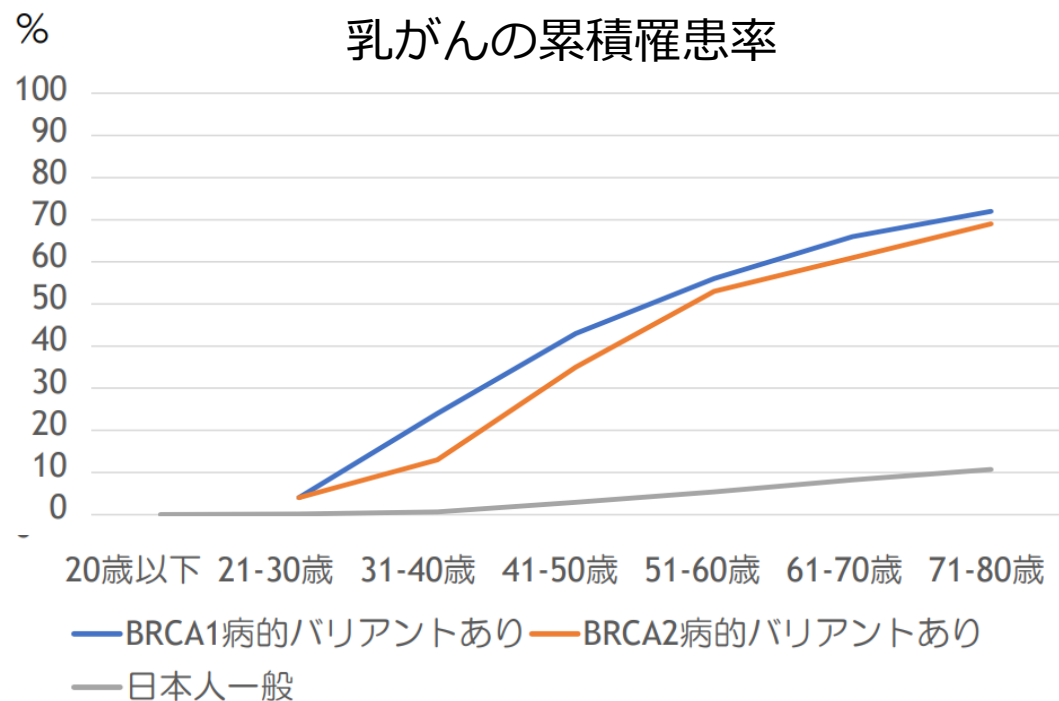
どちらの遺伝子に変化があるかによって、がんの発症率が異なります。

	乳がん	男性の乳がん	卵巣がん	前立腺がん	膵臓がん
<i>BRCA1</i> の病的バリエーション	57% (70歳までに)	1.2%	40% (70歳までに)	2～6倍 リスクが 上昇	2.4～6倍 リスクが 上昇
<i>BRCA2</i> の病的バリエーション	49% (70歳までに)	7～8%	18% (70歳までに)		
一般頻度	10.9%	0.6%	1.6%	10.8%	2.6%

がんの種類によるBRCA1またはBRCA2遺伝子の病的バリエーションを保持する割合



HBOCの場合、関連がんを若年で発症する傾向。



HBOCの場合、乳がんでは20歳、卵巣がんでは30歳あるいは40歳を過ぎたところから累積罹患リスクが上がります。→ 早期発見のための検診や予防について、そのリスクに応じた検査方法や情報が必要。

* HBOCと診断された女性の乳がんでは、約30%で両側の乳がんや2回以上の乳がんを経験。多発する傾向も示されています。

2013年05月

乳がん予防のために両乳腺切除手術を受けたことを、The New York Times紙へ寄稿。

彼女は遺伝子検査をした結果、乳がんになるリスクが87%、卵巣がんになるリスクが50%あることが分かったことから、家族、とりわけ子供たちのためにも乳腺切除と乳房再建手術を受けたことを告白。この手術を受けたことで、乳がんになるリスクは5%以下に低下した。

「世界中のより多くの女性たちに、乳がんのリスク、そしてこのような選択肢があることを知ってもらいたい」という思いから、新聞に寄稿したという。

その後2015年に卵巣を摘出。

彼女の母は2007年乳がんにより56歳で他界、母の妹は2013年乳がんにより61歳で、祖母は40代に卵巣がん で亡くなっている。

(一部 MSNエンターテインメントより引用)



欧米 -

- ✓1994~1996年に*BRCA1*、*BRCA2* 原因遺伝子が同定され、特に欧米においてHBOCの臨床的特徴や自然史が急速に解明された。
- ✓乳癌**既**発症者を対象に遺伝性乳癌の可能性を評価し、遺伝学的検査や遺伝カウンセリングを実施している。
- ✓遺伝的要因が存在する可能性が高いと評価された場合には、それに基づいて、家系内の**既**発症者および**未**発症者**高リスク**者を対象とした検診サーベイランス、リスク低減手術*、薬物による化学予防などを行うことが標準医療となりつつある。

*リスク低減乳房切除術（RRM）
リスク低減卵管卵巣摘出術（RRSO）

✓我が国のHBOCの臨床研究は極めて少なく、十分なデータが得られていない状況。

➤ **PARP阻害剤（オラパリブ）：BRCA遺伝子に病的バリエーションのある患者への治療薬**

- ・ **2018年 6月** 転移再発乳がん治療薬として承認。
- ・ コンパニオン診断（オラパリブの適応があるかどうかを調べる検査）としてのBRCA1/2遺伝子検査が保険収載。
- ・ 2020年12月 卵巣がん、前立腺がん、すい臓がんに適応拡大。
- ・ 2022年 8月 乳がん術後治療にも適応拡大。

➤ **2020年4月 BRCA1/2遺伝子検査の一部*保険収載。**

- ・ BRCA病的バリエーション保持者のフォローアップ検査としての乳房造影MRI検査、リスク低減乳房切除術（RRM）、リスク低減卵管卵巣摘出術（RRSO）保険収載。

BRCA1/2 遺伝子検査の保険適応

1. 45才以下の乳がん。
2. 60才以下のトリプルネガティブの乳がん。
3. 2個以上の原発性乳がん（同時性、異時性は問わない）。
4. 第3度の近親者内に乳がんまたは卵巣がんの家族歴を有する。
5. 男性乳がん。
6. がんの治療で「オラパリブ」の適応かどうかを判断する場合。
コンパニオン診断：乳がん、卵巣がん、すい臓がん、前立腺がん
（それぞれの適応に条件があります）

* 近親者

第1度近親者：両親、子供、兄弟

第2度近親者：祖父母、孫、叔父、叔母、甥、姪

第3度近親者：いとこ、曾祖父母、曾孫、甥や姪の子供など

最近の乳がんのトピックス

最近の乳がんのトピックス

* BRCA1/2遺伝学的検査（保険診療）



* 当院でもできます。

＜進行再発・術後＞ コンパニオン診断 → PARP阻害薬の適応



＜がん発症前＞ HBOC診断 → リスク低減乳房切除術（RRM）
リスク低減卵管卵巣摘出術（RSO）（保険診療）

遺伝カウンセリング必要

* 乳がん組織の遺伝子検査 → 個々に適した治療の選択「個別化治療」

＜術後の全身治療＞ オンコタイプ DX（保険診療 ←--- 自費）

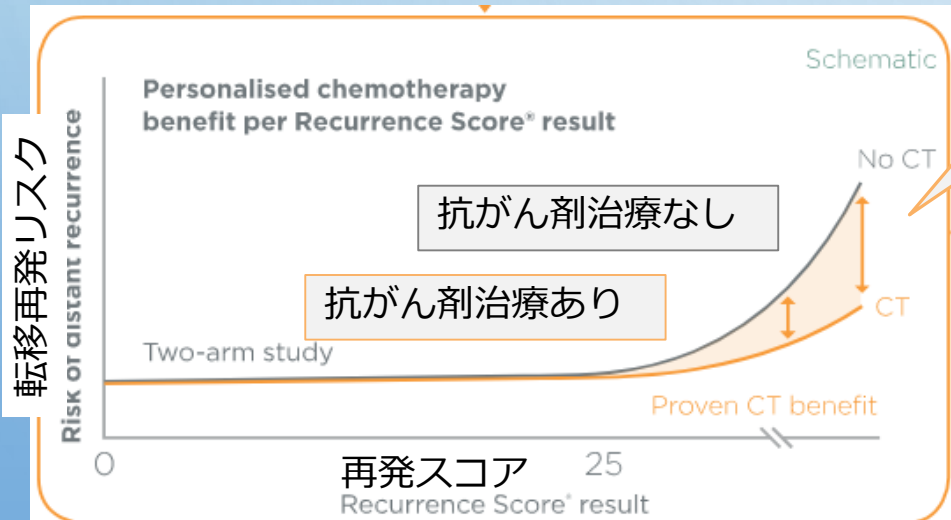


＜進行再発の治療＞ がん遺伝子パネル検査

* 抗がん剤の効果と乳がんの再発を予測するための複数の遺伝子の検査 *

「オンコタイプDX」

- 手術時に切除した乳がん組織を用いて、再発に関わる21種類の遺伝子を検査し、9年以内の再発リスクと、ホルモン治療に抗がん剤治療を追加することでどのくらい再発や死亡リスクが減るかを予測します。
- 検査の結果は、再発スコアとして0～100の数値で点数化され、低，中，高リスクに分類されます。



再発スコア25を超えると抗がん剤治療の「上乗せ効果」あり、転移・再発を抑える。

＜治療方針決定の指針＞

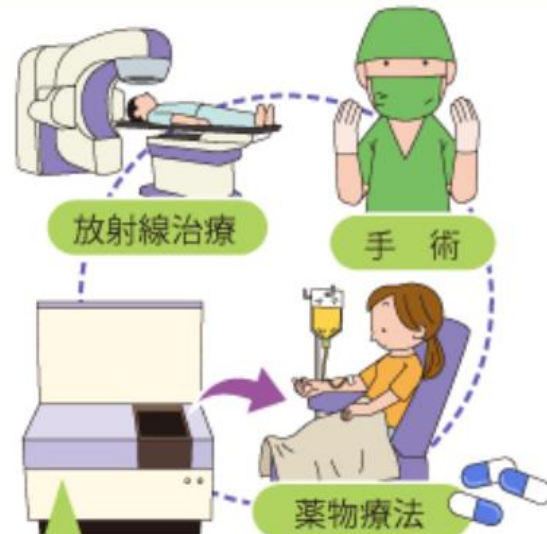
再発スコアが低い
↓
「抗がん剤治療は行わなくてもよい」

再発スコアが高い
↓
「抗がん剤治療も行った方がよい」

＊ 遺伝子情報に基づくがんの個別化治療 ＊

がん遺伝子パネル検査

標準治療



がん遺伝子検査

大腸がん、乳がんなどの一部のがんでは、医師が必要と判断した場合に、1つまたはいくつかの遺伝子を調べ、診断したり、検査結果を基に薬を選んで治療したりすることがすでに行われています。

がんゲノム医療

ゲノム情報に基づく
薬物療法
(臨床試験など)

標準治療がないがん
標準治療が終了した
などの場合



がん遺伝子パネル検査

主にがん組織を用いて多数の遺伝子を同時に調べ、検査結果を基に治療することがあります。

さいごに

今後、乳がんの治療だけでなく、ほかのがん、またその他の病気の診断や治療に関する遺伝子検査が広まっていくと予想されます。

そんな時、「2つの遺伝子」のことを思い出してください。

＊ 両親から受け継いだ生まれつき持っている遺伝子のこと？

＊ 自分の臓器に限られた遺伝子のこと？

検査を選択したり、その検査結果の解釈、親族への影響などを考えるためには「遺伝カウンセリング」が重要な役割を果たします。

・・・「遺伝カウンセリング」って・・・？

