

# BRCA

## について

KYOTO MEDICAL ASSOCIATION

# BeWell

医師会からの健康だより

■発行／(一社)京都府医師会

これだけは知っておきたい  
健康の知識

# VOL. 70

乳癌は古くから同じ家系内に多発し、しかも遺伝性に発生することが知られていました。1991年、Mary-Claire King氏は連鎖解析という統計学的遺伝子解析により遺伝性乳癌原因遺伝子BRCA1が第17番染色体長腕にあることを突き止め、1994年に三木義男氏らによってBRCA1遺伝子がついに同定されました。1995年にはWooster R.氏は男性乳癌患者を含むBRCA1遺伝子変異のない乳癌家系を解析しBRCA2を同定しました。

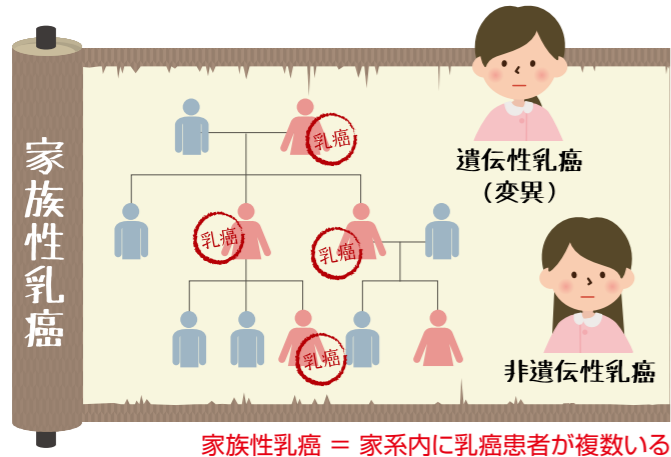


BRCA1と2のどちらかの変異を持つ人はその生涯で最大約8割に乳癌を発症し、最大6割に卵巣癌を発症すると報告されています。BRCA1と2では卵巣癌の発症頻度が異なりBRCA1変異保有者の約4割、BRCA2変異保有者の約2割に卵巣癌が発症します。逆に臨床的に遺伝性乳癌と考えられても、多くて4割程度にBRCA1あるいはBRCA2遺伝子の変異を認めるだけです。その理由のひとつは、それぞれの遺伝子上の広い範囲に他にも遺伝子変異が多数存在するからだと言われています。

# BRCAについて

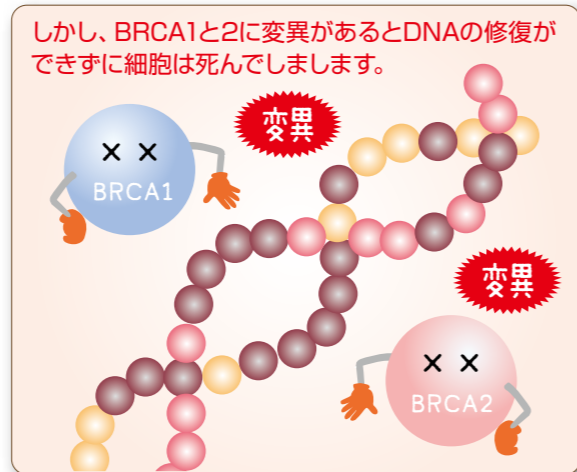
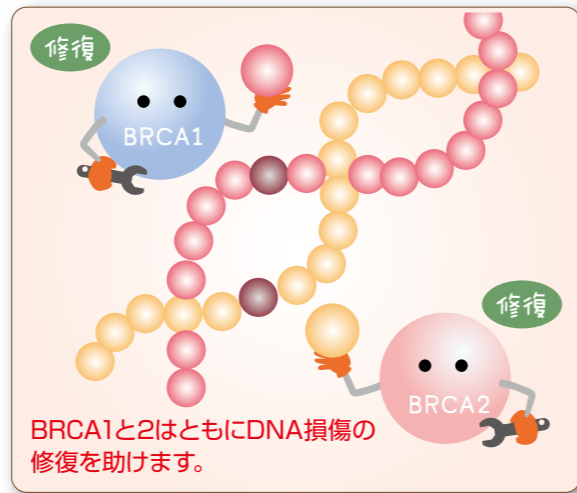
BRCA1と2はともにDNA損傷の修復を助ける働きがわかっています。そのため、これらの遺伝子に変異があるとDNA修復がうまく行かず、細胞死に陥りやすくなり、特にBRCA1に変異があると放射線に対する感受性の高まることがわかっています。BRCA変異のためDNA損傷の修復に問題があっても、細胞死にまで至らない場合に癌が発生してくると考えられています。

さて、メディアをはじめ一般に遺伝性乳癌と家族性乳癌がよく同義に使われていることがあります。正しくは広義の家族性乳癌とは家系内に乳癌患者が複数いる家系に発生した乳癌ということであり、そこには遺伝子異常(変異)が見つかったり遺伝性乳癌と遺伝子変異の無い非遺伝性乳癌に分けられます。



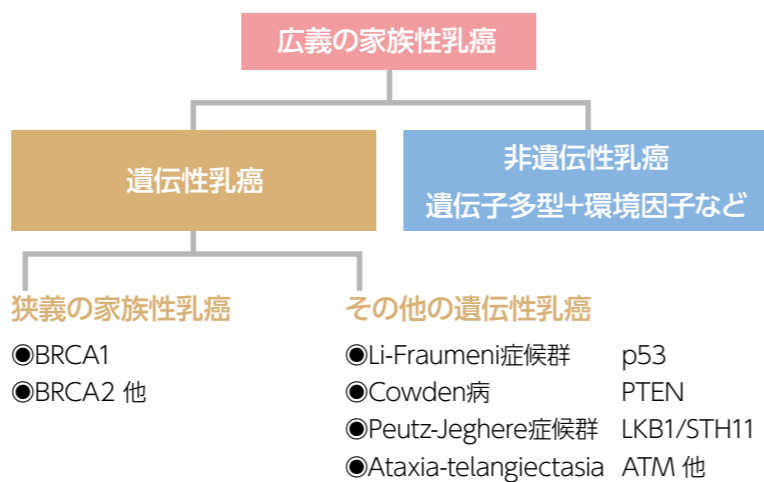
家族性乳癌 = 家系内に乳癌患者が複数いる

遺伝性乳癌の中で今のところBRCA1または2遺伝子に変異の有る場合が狭義の家族性乳癌です。BRCAではなくその他の遺伝子異常の判明しているものがその他の遺伝性乳癌です(図1)。判明している遺伝子異常のほとんどがBRCA1と2遺伝子の変異であり、その他のものはごく少数です。遺伝している可能性は高いが原因遺伝子の異常が証明できない、あるいは、未知なる変異の可能性がある広義の家族性乳癌も想定され、「未知のBRCA遺伝子」の探索はいまま続けられています。



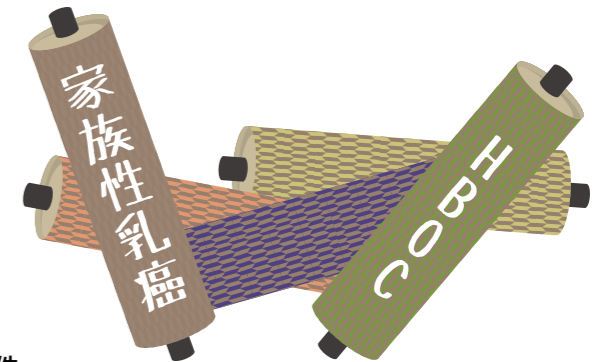
ところが 修復できない細胞が、細胞死にも至らない場合に癌が発生

図1. 家族性乳癌の分類と原因



現在臨床ではBRCA遺伝子変異が乳癌と卵巣癌のリスクになるため遺伝性乳癌・卵巣癌症候群(Hereditary Breast and Ovarian Cancer, HBOC)として対策が取られつつあります。

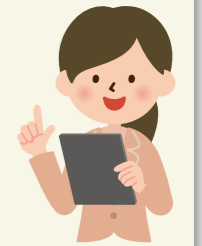
HBOCである患者とその家系を発見し適切に対処できれば乳癌あるいは卵巣癌による死亡はもちろん発症も予防できるはずですが、それには遺伝子検査が必要ですが、まずはその検査候補者を拾い上げることが必要です。



すでに世界的なNCCNガイドラインにはHBOCの遺伝子検査対象者の条件が載っています(表1)。

表1. 遺伝性乳癌・卵巣癌症候群(HBOC)遺伝子検査の対象者の条件

- 45歳以下での乳癌診断
- 近親者が卵巣癌または卵管癌・腹膜癌
- 60歳未満のトリプルネガティブ乳癌
- 本人が50歳未満の乳癌でかつ第二度近親者内に2人以上の女性乳癌患者
- 第三度近親者内の男性乳癌
- 本人が膵臓癌
- 本人が乳癌もしくは卵巣癌かつ第三度近親者内に2人以上の膵臓癌



などの条件が1項目以上該当した場合

特にBRCA遺伝子検査はまだ保険適応外の検査であり、また、その結果はその家系の人たちの人生に大きな影響を与える可能性がありますので、できる限り対象者を絞りこみ、慎重に検査と陽性時の対応を進める必要があります。一部の専門施設では遺伝性疾患を対象とする診療科を立ち上げ、不可欠である訓練されたカウンセラーによるカウンセリングや遺伝子検査をはじめています。中にはすでに変異保有者に対する予防的乳房切除をスタートさせている施設もあります。

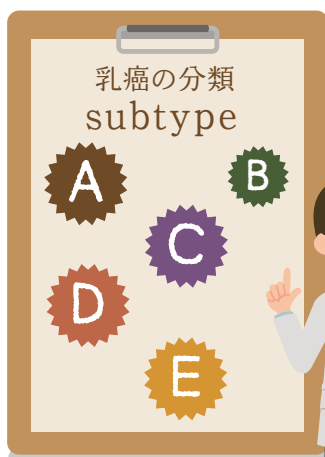


**コラム** ちなみに最初にBRCA遺伝子の単離と同定に関する技術がMyriad Genetics社により米国において特許取得されたため、現時点においてもBRCA遺伝子変異の検査は商業ベースで独占されていて、日本国内でも高価な検査になっています。しかし、この特許に関しては米国で自然界にある遺伝情報に対する特許の無効を求める提訴があり、2010年5月29日にMyriad社の特許は無効とする判決がニューヨーク地方裁判所において出され、その後逆転で連邦巡回控訴裁判所では2011年7月29日にMyriad社の特許を認める判決が出されたものの、上告審では2013年6月合衆国最高裁判所において特許無効の判決が出されました。これでMyriad社のBRCA1と2に関する特許は無効になりました。このことを受けて米国では新たに医療検査会社2社がBRCA遺伝子変異検査への参入を決め、かなりの低価格になるようです。いずれ日本国内でも比較的安価な検査になる可能性があり、多くの医療機関でも早急にカウンセリングや検査の対応を検討する必要があると思われます。

# 乳癌とBRCA 今後の展望



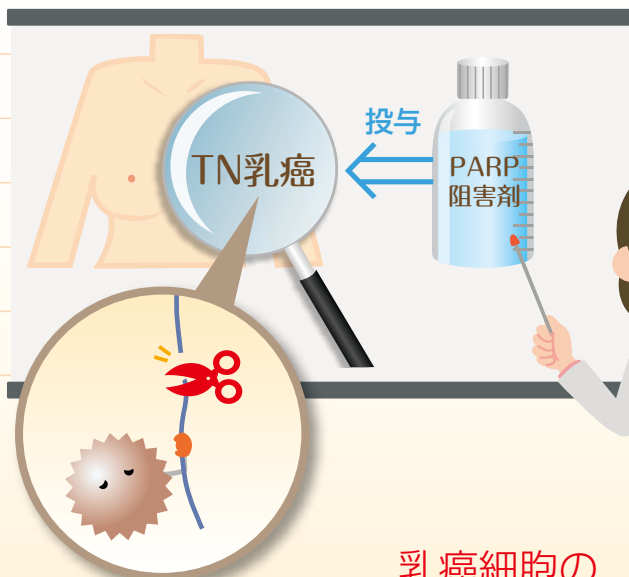
ここ10年で乳癌は詳細な遺伝子レベル(網羅的遺伝子発現解析)の研究により、いくつかの性質が異なるサブタイプ(亜型)に分類され、予後や治療感受性を考えるようになりました。そのサブ



タイプの中でも予後不良と言われるトリプルネガティブ(TN)乳癌ではBRCA1の遺伝子変異が高頻度に行っていることが発見されました。BRCA1の遺伝子変異を持って生まれた乳癌細胞はもともとDNAの修復能が落ちたまま癌化したもので、自分が生きて増殖できる程度の遺伝子修復能だけは持ちあわせて細胞死を免れている、実は不安定な細胞だったのです。そこでDNAを1本鎖切断してDNAを修復する働きがあるポリADPリボースポリメラーゼ(PARP)を阻害する薬剤が投与されると、かろうじて残っていた修復能も失い細胞死を迎えるわけです。TN

乳癌は進行が速く、これまでは抗癌剤が一時的に奏効することもありましたが特異的で有効性の高い治療薬がなかったため、PARP阻害剤の開発には期待が寄せられています。

BRCAには癌の抑制遺伝子としての本来の働きを与えられています。そこにわずかな変異が生じ、わずかであるがこそ生き残り問題を生んでいます。それは疾病というだけでなく家族と社会に大きな影響を与える可能性があることを私たちは知っておくべきだと思います。



乳癌細胞の  
修復能を阻害する有効性の高い  
PARP阻害剤の開発に期待

