

遺伝性乳がん卵巣がんの概要と班研究の取り組み

がん研有明病院遺伝子診療部

新井 正美

乳がんや卵巣がんの一部は体質をもとに発症することがわかっています。遺伝子検査はその体質を知るために行います。欧米では遺伝子検査の結果をもとに、乳がんの発症リスクの高い人が計画的ながん検診を受けたり、予防的な切除を受けることは、医療の一部としてすでに実践されています。しかし、わが国ではそのような遺伝子診断やがんの予防医療はまだ日常の診療の中で普及していません。

私たちは、平成26年度より厚生労働科学研究（がん政策研究）として、遺伝性乳がん卵巣がんのわが国の実態の解明と遺伝子情報を用いた診療の有用性を検討するための班研究を組織して研究を開始しました。この班研究は8名の医師、研究者により構成されており、それぞれの領域でわが国の第一人者の先生に担当していただけることとなりました。

具体的には、大きく3つの柱があります。

1. わが国の遺伝性乳がん卵巣がんの特徴を明らかにする。⇒全国登録事業を開始して、日本人の *BRCA1* や *BRCA2* といった原因遺伝子に変異を持つ人たちの乳がんや卵巣がんの発症率や、発症した乳がんや卵巣がんの治療成績、生命予後を明らかにします。

2. 日本人の *BRCA1* や *BRCA2* といった原因遺伝子に変異を持つ人たちの対策における有用性の検証を行う。⇒現在、遺伝性乳がん卵巣がんの対策として計画的ながん検診（サーベイランス）が行われています。これにMRIという画像診断法を加える有効性が海外では指摘されています。日本人女性でも同じような有効性があるのかどうか、検証します。また、予防的な卵巣卵管切除術についても実態調査を行い、有効性の評価を行います。

3. 遺伝子検査は受けた後の医療対応が重要です。⇒遺伝子検査をしても具体的な対応をどうしたらよいのだろうかと心配されている方も少なくありません。その結果をもとに医療者といっしょに今後の健康管理を考えていく必要があります。この班研究では、関連する学会が連携して、遺伝性乳がん卵巣がんの診療を担当可能な医療機関の施設認定を検討しています。これにより患者さんにも安心して診療を受けていただいたり、多くの医療者の方にも遺伝性乳がん卵巣がんの診療を担当していただけるようにしたいと考えています。

班研究はまだ始まったばかりで、具体的な成果が出るのはこれからですが、多くの一般市民の方にわれわれの班研究の活動を知っていただき、関心を持っていただければ幸いです。

遺伝性乳がん診療の現状

昭和大学医学部外科学講座乳腺外科学部門
中村 清吾 (日本乳癌学会理事長)

欧米では、原発性乳がんのうち、少なくとも 5-10%は遺伝性といわれており、その 70-80%が、*BRCA1/2* の病的変異に基づくと報告されてきた。我が国では、*BRCA1/2* の遺伝子検査が保険適用でないために、20-30 万円の個人負担となり、遺伝カウンセリングまでは受けても、遺伝子検査を受ける人は、ごく少数であり、その実態が明らかでなかった。また、遺伝子検査陽性者に対する対策、たとえば MRI 検診や、予防的（リスク低減）手術等は、いずれも保険適用外であることが、なお一層、本疾患に対する遺伝カウンセリング体制導入の遅延につながった。そこで、2011 年度から 2 年に渡り、日本乳癌学会班研究として、「我が国における遺伝性乳癌・卵巣癌(*BRCA* 陽性患者)及び未発症陽性者への対策に関する研究」が行われた。その結果、少なくとも欧米並みに遺伝性乳がん患者が存在することが推定された。今後は、さらなるデータ蓄積のもとに、日本人におけるリスクを予測するモデルを作成し、また、他の遺伝性疾患の特定や、未知の原因遺伝子の発見に結び付けていくことを課題として、関連学会と連携して取り組んでいる。

遺伝性乳がん卵巣がんの全国登録事業

札幌医科大学医学部遺伝医学
櫻井 晃洋

乳がんの約 5%、卵巣がんの 15-20%は遺伝性乳がん卵巣がん症候群（HBOC）によると考えられています。HBOC にともなう乳がんは若年発症、多発、両側発症などの傾向を持ち、生涯のうちに乳がんや卵巣がんを発症する確率は、原因遺伝子の違いにより、40-70%および 10-50%と推測されています。しかしながらこうしたデータは主に米国のデータに基づくもので、乳がんのようにもともと人種によって発症頻度に差のある疾患に対しては、日本人患者のデータに基づいた診療を行う必要があります。このため、日本 HBOC コンソーシアムでは日本人 HBOC 患者さんの臨床情報を収集し、日本人患者さんの臨床的特徴を明らかにし、それに基づいた適切な医療の提供を目指した症例登録事業を開始しました。今回は HBOC 登録事業の実際についてご紹介します。

遺伝性乳がんの遺伝子検査

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

三木 義男

遺伝性乳がん卵巣がん(Hereditary Breast and Ovarian Cancer: HBOC)は、原因遺伝子 *BRCA1* または *BRCA2* 遺伝子の異常によって家系内に乳がん、卵巣がんが高頻度に発生する常染色体優性遺伝という形式の疾患です。そこで、その診断は、患者さん本人の既往歴や家族歴の情報を基に行いますが、原因遺伝子が発見されてからは、これらの遺伝子を調べることにより、遺伝性乳がん卵巣がんの遺伝子診断、特に発症前診断が可能となり臨床的にも大きな貢献を果たしています。*BRCA1*, *BRCA2* は非常に大きな遺伝子であるため、現在、その検査費用は約 20 万円かかりますが、検査技術の目を見張る進歩により、より安くより精度の高い遺伝子検査の可能性が出てきました。また、最近では、遺伝子検査の結果に基づいて手術法の選択や、更に、発症する前に予防的に切除するという治療法の実施もできるようになりました。この講演では、このような遺伝性乳がん卵巣がんの遺伝子検査の現状について解説します。

MRI を遺伝性乳がん卵巣がんの診療に活かす

亀田京橋クリニック 放射線科
戸崎 光宏

乳がん検出における乳房 MRI の感度は、マンモグラフィおよび超音波検査よりも圧倒的に優れている。しかし、コストおよび造影剤を使用するリスクを考慮すると MRI での乳がん検診は現実的ではない。

ハイリスクグループを対象にした MRI 検診に関して、欧米で多くの研究がなされてきた。3818 例のデータ（米国、カナダ、イギリス、オランダ、ドイツ、イタリアの 52 施設；American Cancer Society, 2007 年）では、MRI の感度が圧倒的に高い（マンモグラフィ：16-40%，超音波：16-40%，MRI：77-100%）ことが記されている。

このような現状を踏まえ、2012 年に日本乳癌検診学会から「乳がん発症ハイリスクグループに対する乳房 MRI スクリーニングに関するガイドライン」が発表された。これから増えると予測された乳房 MRI の精度管理を念頭に入れたものである。

今回、厚生労働科学研究費を用いた本研究がスタートした。その中の「BRCA1/2 変異陽性者の MRI 検診の有用性」を検討する項目は、MRI を用いた国内初の多施設前向き試験である。欧米よりも遅れてスタートした反面、より精度の高い診断を行える環境が整備できたと考えている。今回の発表では、この MRI 検診に関して、これまでの経緯と今後の展望について言及したい。

どこで遺伝性乳がん卵巣がんの診療が可能でしょうか

北里大学大学院医療系研究科臨床遺伝医学

高田 史男

2013年5月に米国人女優、アンジェリーナ・ジョリーさんが遺伝性乳がん卵巣がんの遺伝子診断を受けて陽性であったため、未発症の両乳房を切除したことをカミングアウトしたのは、まだ皆さんの記憶に新しい出来事と思います。これにより一つ大きく変わったことがあります。それは、ご自身はがんに罹った事のない一般国民の皆さんの中に自分もそうなのではないか、と思った人が出て来たこと、それと、乳がんを経験した患者さんの中に自分もそうなのではないか？と思った人が出て来たこと、この二つの不安、カテゴリーのいずれかに当てはまると思った人々は、乳がんを診てくれる外科の病院を訪れました。しかし、受診しても遺伝性乳がんきちんと対応してくれる病院は意外に少なく、不安を抱える多くの人々が戸惑うことになりました。今、その診療体制作りと、不安を抱える人々の相談に乗ったり詳しい情報を提供する遺伝カウンセリングや、遺伝子診断を行ってくれる施設に関する情報を提供するシステムが構築されてきています。遺伝性乳がん卵巣がんを診てくれる病院はどこにあるのか、どのような施設がどのような体制のもとで診てくれるのか、最新の情報とともに分かりやすくお話しします。

卵巣がんの遺伝と予防的な卵巣卵管切除

慶應義塾大学医学部産婦人科

青木大輔

遺伝性乳がん卵巣がん(Hereditary Breast and Ovarian Cancer: HBOC)では原因遺伝子である *BRCA1* および *BRCA2* 遺伝子(*BRCA1/2*)の生殖細胞変異によって家系内に乳がん, 卵巣がんが好発する。*BRCA1* に変異を有する場合には 70 歳までに卵巣がん発症の確率が約 40%であるとの報告もあり, また発見時には進行がんであることが多く早期発見が困難なことから対応が求められる。たとえば未発症の *BRCA1/2* 変異保持者に対しては, リスク低減卵巣卵管切除術 (risk reducing salpingo-oophorectomy: RRSO) が現在のところ最も確実性の高い卵巣がん予防策である。一方, RRSO を選択しない未発症者に対しては経膈超音波検査や CA125 によるサーベイランスを行う必要があるがその有効性は確立していない。本講演では予防策としての RRSO の有効性とその留意点について解説する。