

# 遺伝性乳癌に関して

外科医長 山之内 孝彰



## 1.はじめに

乳癌は、現在の日本で女性が罹患する癌の中では最も高頻度であり、11人に1人が生涯で乳癌に罹患します。このうち、遺伝性乳癌は5~10%であり、原因遺伝子の半数は癌抑制遺伝子である *BRCA1/2* であると報告されています。遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) は *BRCA* 遺伝子の生殖細胞系列変異により起こる単一遺伝子疾患であり、*BRCA1* または *BRCA2* に病的変異を有する女性の場合、70歳までの乳癌罹患リスクは、それぞれ57%、49%、卵巣癌罹患リスクは、それぞれ40%、18%と一般女性の罹患リスクよりはるかに高いことが知られています。また、変異が子に引き継がれる確率は50%であり、生涯にわたる癌発症リスクと向き合うだけでは無く、遺伝の問題に向き合う必要が生じます。

## 2. *BRCA1/2* 遺伝子変異と発癌

DNAは内的・外的要因により日常的に様々な損傷を受けていますが、正常な細胞ではDNAを修復する機構が備わっています。このうち、*BRCA1/2* タンパク質は、DNA二本鎖切断の相同組換え修復に働きます。*BRCA* 遺伝子変異保有者では一方の遺伝子には変異があるため、もう片方の遺伝子に後天的に変異 (体細胞変異) が起こると、DNA修復不全のため遺伝子異常が蓄積しやすくなり、癌化につながります。

## 3. *BRCA* 遺伝子変異陽性乳癌に対する新しい治療

DNA一本鎖切断の修復にはPARP [poly (ADP-ribose) polymerase] が塩基除去修復に働きます。*BRCA* の二本鎖修復とは相補的に働き、一本鎖切断が修復できなかった場合二本鎖切断へと変化し、*BRCA* 正常細胞では二本鎖切断の修復が行われます。このような関係にあるPARPと *BRCA1/2* 双方が阻害されることで細胞が死に至ります。このように2つの遺伝子 (タンパク質) のどちらか一方に異常がある場合は影響が無いが、双方に異常がある場合に致死的になる状況を「合成致死」と呼び、PARP阻害剤は合成致死を利用し、癌細胞特異的な細胞死を誘導する薬剤です。すなわち、PARPが阻害されると、一本鎖切断が修復されず、二本鎖切断が形成されます。*BRCA1/2* の機能が欠損している癌細胞では、二本鎖切断の修復も行えないため細胞死

に至ります (図1)。PARP阻害剤であるオラパリブはHER2陰性 *BRCA* 変異転移性乳癌に対して、標準的化学療法と比較して有意に無増悪生存期間を延長することが示され (図2)、本邦でも2018年7月に承認されました。

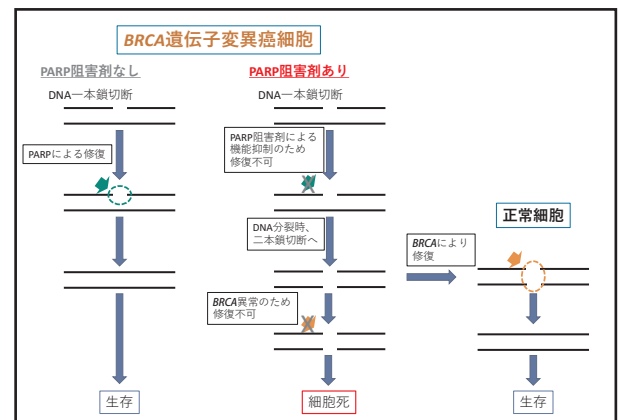
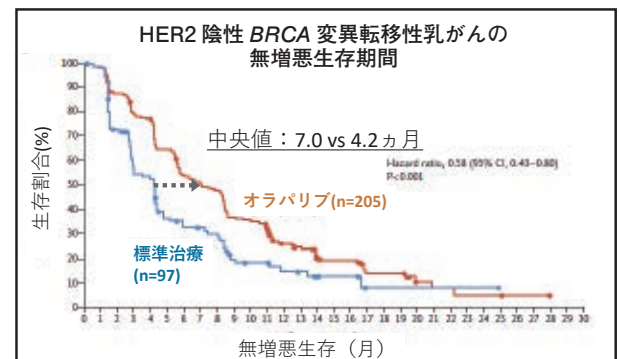


図1



Robson M, et al. N Engl J Med. 2017; 377:523-33より一部改変

図2

## 4.おわりに

乳癌におけるオラパリブの適応決定には、コンパニオン診断としての *BRCA* 遺伝的検査を行うことが必要です。変異がある患者さんにとっては、PARP阻害剤という治療選択肢が広がると同時に、血縁者にも影響を及ぼす可能性があります。そのため、*BRCA* 遺伝的検査を行うためには、遺伝カウンセリング加算の施設基準に係る届出を行っている保険医療機関との連携体制を有することが必要です。また、遺伝学的検査に関する基礎知識に関して主治医も習得しておくことが求められます。

(2019年6月より、当院でも長崎大学病院との連携で、*BRCA* 遺伝検査が施行可能となりました。)