

日本型セルフケアへのあゆみ 第19回

よくわかるがんゲノム医療②：  
病的バリエーションの臨床的意義

児玉龍彦

東京大学先端科学技術研究センターがん・代謝プロジェクトリーダー  
日本セルフケア推進協議会業務執行理事

**医学のあゆみ** 別刷

Vol. 284 No. 12 2023. 3. 25

## 日本型セルフケアへのあゆみ

児玉龍彦

東京大学先端科学技術研究センターがん・代謝プロジェクトリーダー  
日本セルフケア推進協議会業務執行理事  
日本在宅がん療養財団代表理事

人生において、元気でいることは誰にとっても大事なことである。自分の健康と病気に関わることは正確に知りたい。さまざまな薬や治療法があるなら、自分の希望で決めたい。そうした願いをもとに、大きな転換がはじまろうとしている。インターネットの普及により、医薬品・健康食品・病院に関する情報に誰でも容易にアクセスできるようになったが、正確性に欠けた情報も溢れかえっている。本シリーズでは、地に足をつけた“日本型セルフケア”へのあゆみを提唱していく。

第19回

# よくわかるがんゲノム医療②： 病的バリエーションの臨床的意義

### POINT

- ヒトゲノム解読によって個人個人のゲノムの塩基配列に差異が認められ、ヒトゲノムの多様性が明らかとなった。バリエーションとは多様性を意味する英語で、病気を引き起こす率が高いことが証明されている「病的バリエーション」と、病気につながるかわからない「意義の不明なバリエーション」(Variant of Uncertain Significance: VUS)がある。
- がんの病的バリエーションとは70歳くらいまでの統計で罹患率が上がるものを指す。遺伝性腫瘍にはいくつもの種類があるが、代表的なものとして、遺伝性乳がん卵巣がん(HBOC)やLynch症候群が挙げられる。遺伝学的検査の進歩によって診断率は向上したが、複数の遺伝子を解析するのでVUSが認められる頻度が高くなる。

2013年、ハリウッド女優アンジェリーナ・ジョリー氏が乳腺切除と卵巣摘出の手術を受けたというニュースが世界中に大きな衝撃を与えた。彼女は乳がんおよび卵巣がん罹患しやすいBRCA1遺伝子変異を有しており、乳がん予防のため2013年に両乳房切除・再建手術を受け、その2年後に両側卵巣卵管摘出術を施した。“アンジェリーナ・ショック”から10年が経ち、早期の段階でがんを発見・治療するためのサーベイランスという検診が普及した。サーベイランスは、患者の家族など遺伝学的に発症リスクが高いと推定される人に対して、通常検診よりもきめ細かく計画的に行う検査である。2020年からは、HBOC患者に対する遺伝子検査や予防的切除が保険適用になった。同時に、もっと負担の少ない予防・治療薬、PARP阻害薬のような分子標的薬が模索されるようになった。

### がんになりやすい 「病的バリエーション」とは？

わが国においては高齢化の進展とともに、2人に1人ががん罹患し、3人に1人ががんで亡くなる時代となった。他人事ではなく、セルフケアの一環としてがんの予防治療に関する知識が求められている。そのなかでも特に、急速に技術が進歩しているのが、がん遺伝子パネル検査などゲノム医療の分野である。遺伝子パネル検査の普及に伴い、がんになりやすい病的バリエーションが迅速に診断できるようになった。

本連載の前回<sup>1)</sup>で取り上げたように、手術や生検で採られたがんの組織サンプルより、100~500種類の遺伝子変異を検査できる遺伝子パネル検査が保険適用になり、すでに5万人を超えるデータが国立がん研究センター・がんゲノム情報管理センター(C-CAT)に集まっている。血液中の白血球や、口腔内粘膜の遺伝子パネル検査を行えば、生まれつき遺伝子変異を持っていてがんになりや

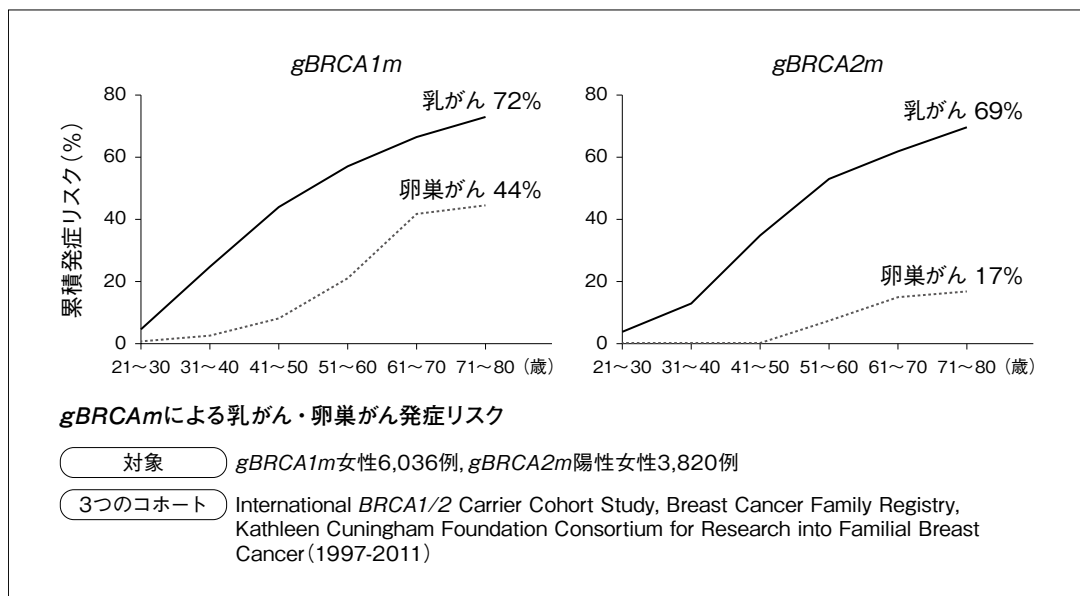


図1 BRCA1/2遺伝子変異による乳がん・卵巣がん発症リスク<sup>6)</sup>

すい素因がある人の診断が可能となった。

家族や家系にがんが多いといっても、遺伝とは限らない。例えば肝臓がんの主な発症原因は、肝炎ウイルスの持続感染であり、母子感染や同居家族からの感染の結果とも考えられる。アスベストやタバコのような環境因子の場合も、同じ場所に住んでいればがんの発症リスクが高まる。これまでがんの予防は、こうした生活習慣や環境因子、ウイルスに対する予防策が中心で、これまで遺伝的素因の診断は難しかった。

遺伝子パネル検査により、遺伝性乳がん卵巣がん症候群(hereditary breast and ovarian cancer: HBOC)が診断できるようになり、乳がん患者のうち1~3%は原因遺伝子であるBRCA1またはBRCA2遺伝子に、生まれつき変異(病的バリエーション)を持つことがわかってきた。

BRCA1またはBRCA2の変異といってもいろいろあり、がんの増加につながるものが疫学的に証明されているものを病的バリエーションとよぶ。たとえば乳がん患者の血縁者の血液や口腔粘膜の検体があれば、同じ病的バリエーションを持つかがすぐわかる。このように、がんになりやすい病的バリエーションの保因者が、血縁の家系で同定できるよう

になってきた。未発症者に対しては、リスク低減手術やサーベイランス等の適切な予防が可能となる<sup>2-4)</sup>。

乳がんや卵巣がんと同じように家族性の集積が多いことが知られるのは大腸がんである。大腸がん患者の20~30%は血縁者に多発(家族集積性)することから「家族集積性大腸がん」あるいは「家族性大腸がん」とよばれる。家族集積性の有無にかかわらず、大腸癌のおよそ5%では原因遺伝子が明らかにされており、「遺伝性大腸がん」と総称される。

遺伝性大腸がんにおいては、多数のポリープの形成がみられる家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis: FAP)と、ポリープはあまりみられないLynch症候群が主たるものである。わが国では、大腸がん患者のなかで家族性大腸腺腫症は1%未満とされ、Lynch症候群の頻度は海外では大腸がんの3%程度に対して、わが国では0.7%との報告もある<sup>5)</sup>。

### 「意義の不明なバリエーション」(VUS)

先述のとおり、大腸がん患者のうち30%が家族性の集積があるのに、遺伝子変異が明らかになっ

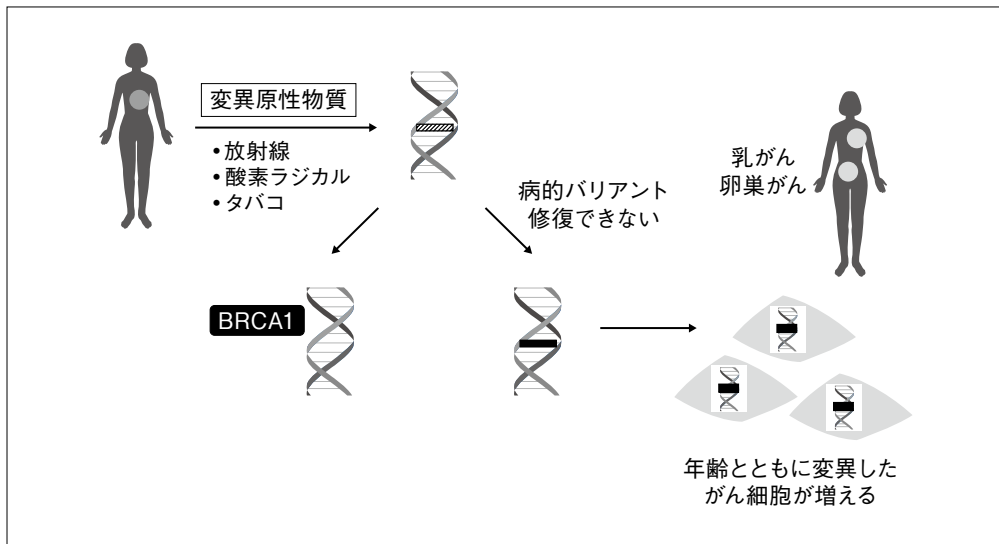


図 2 病的バリエントによる発がんの仕組み

ているものは5%程度である。これは、がんの原因となる遺伝子変異が多数あり、100～500個の遺伝子を検査しても、まだまだ一部しか検査していない可能性があるためである。また、変異が見つかったとしても、それががんの発症にかかわるものなのか、臨床的データの無い変異が多いことにも起因する。こうした変異はVUSとよばれる。現在、日本では遺伝子パネル検査はすでに5万人が参加している。これがもっと増えていけば実用性が高まるだろう。

病的バリエントは1個の変異ではっきりした症状がでるので血縁で追跡しやすいが、そうでなくて2個や3個のバリエントが重なって症状がでるような場合は、血縁の解析でも単純にはつきとめにくい。

こうした解析を進めるために、国立がん研究センター・がんゲノム情報管理センター(C-CAT)では、数百個のバリエントの遺伝子パネルから、人の全遺伝子のバリエントデータを集めている。

### 病的バリエントを持つ方の罹患率

アンジェリーナ・ジョリー氏は *BRCA1* 遺伝子に病的バリエントを持っていることがわかり、遺伝性乳がん卵巣がん症候群(HBOC)と診断された。乳がん・卵巣がんともに発症しやすさが通常

の10倍以上になることから、乳房と卵巣を切除したことが話題となった。

HBOCの原因となる *BRCA1* または *BRCA2* 遺伝子の病的バリエントは、性別を問わず親から子へ2分の1(50%)の確率で受け継がれる。*BRCA1* に変異がある場合、図1のように、女性で70歳までの乳がんの累積罹患率は57%と報告されている。比較的若い年齢で発症し、両側に乳がんのできる場合も3割ほどあり、治療薬の効きにくいトリプルネガティブ乳がんが7割を占めるとされる。*BRCA1* の病的バリエントを持つ人は70歳までに卵巣がんが4割が罹患し、腹膜播種などのⅢ、Ⅳ期の進行がんが8割を占める<sup>6)</sup>。

*BRCA1* 遺伝子の病的バリエントを持つと、女性だけでなく男性でも前立腺がんの発症率が6倍となる。また転移しやすいことが多く、予後が悪いとされる。

### なぜがんが増える？ —*BRCA1* の場合

なぜ、病的バリエントだとがんが増えるのだろうか？

図2にHBOCの原因となる *BRCA1* 遺伝子のバリエントでがんができる仕組みを示す。われわれの体は数十兆個の細胞からできていて、細胞の核

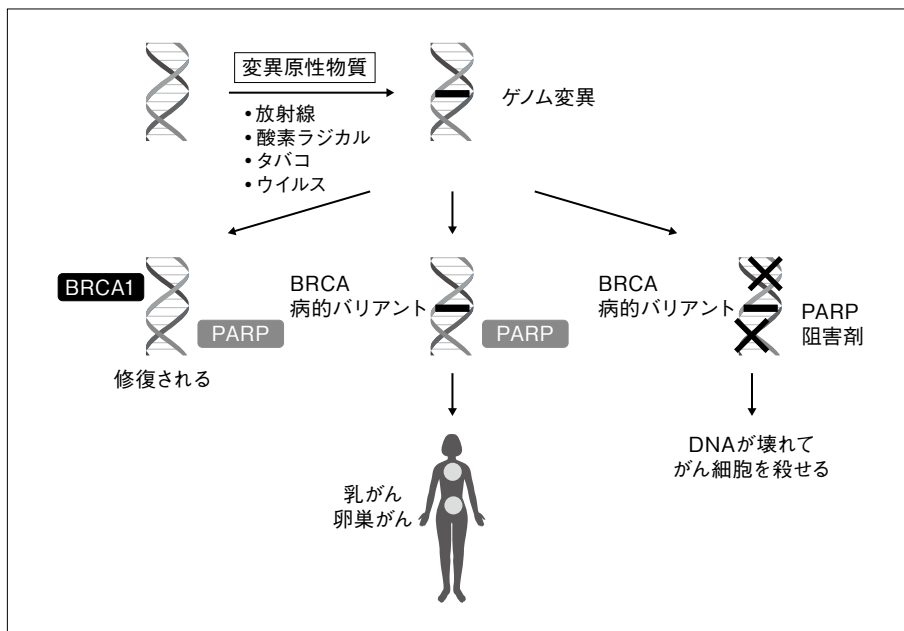


図3 PARP阻害薬による新規治療<sup>8)</sup>

にはDNAがある。細胞は分裂して増えていくが、その時DNAも複製されて増えていく。この時に、放射線を浴びたり、酸素ラジカルが作用したり、変異原性物質を摂取したり、ウイルスに感染したりすると変異が起こる。だが、細胞は変異があると修復するタンパク質を持っている。この遺伝情報を持っているのがBRCA1遺伝子である。BRCA1またはBRCA2遺伝子のどちらか一方に変異(病的バリエーション)が起こると、異常のあるBRCAタンパク質がつくれ、DNAに生じた変異をうまく修復できなくなり、がんが発生しやすくなると考えられている。病的バリエーション保因者は、細胞が分裂するたびに変異が増え、歳をとるにつれがん化する細胞が増えてくる。

女性の場合、女性ホルモンに依存して増殖を繰り返す乳腺や、卵巣にがん細胞ができやすくなる。男性なら男性ホルモンに依存して増殖を繰り返す前立腺がんなどが増えるのである。

### PARP阻害薬による新規治療

がんゲノム医療の進歩により、図3に示す新しい治療法が見つかった。2018年4月から卵巣癌新

規治療薬として登場したPARP阻害薬である。PARP〔poly(ADP-ribose) polymerases〕とは、DNA一本鎖切断を認識し、この修復に関連する塩基除去修復蛋白を運んでくる酵素である。このPARPを阻害することでDNA修復を妨げ、がん細胞の細胞死を誘導することで抗腫瘍効果が期待される。

PARP阻害薬は効く場合と効かない場合があり、さらなるメカニズムが検討されている<sup>7,8)</sup>。

### 予防的切除でリスクはどれくらい下がる？

予防的両側乳房切除術は、BRCA1またはBRCA2遺伝子に変異をもつ女性において、乳がんリスクを95%以上、乳がんの強い家族歴のある女性において最高90%低減させることが示されている。また別の種類のリスク低減手術として、予防的卵巣摘出術がある。卵巣を摘出すると体内で産生されるエストロゲン量が減少する。エストロゲンはいくつかのタイプの乳癌の増殖を促進するため、摘出によりエストロゲン量を減らせば、乳がんの進行速度を低下させられる可能性がある。

日本乳癌学会『患者さんのための乳がん診療ガイドライン 2019 年版』<sup>9)</sup>には次のように書かれている。

- ・乳がんを発症している側の乳房については、温存手術の強い希望がなければ、乳房切除のほうが推奨される。
- ・発症していない反対側についてもリスク低減乳房切除を行うほうが、発症リスクの低減のみならず、生存率の改善効果が認められる。
- ・本人の意向に基づき、遺伝カウンセリングの環境の整備されている条件のところで実施されるのが望ましい。

さらに、乳がんはあっても、卵巣がんや卵管がんをまだ発症していない場合、ガイドラインでは次のように述べられている。

- ・病的バリエーションの保因者は、卵巣がん、卵管がんを発症しやすいので、精密検査が必要である。
- ・BRCA1 に変異があり、理想的には 35 歳以上で、妊娠・出産の希望や可能性がなければ、リスク低減卵管卵巣摘出術を行うことが強く勧められる。

女性では、25 歳頃から乳がん発症リスクが、40 歳頃から卵巣がん発症リスクが高くなる。そこで、サーベイランスという 1 年に 1 回の乳房の MRI 検診、MRI が利用できないときは、マンモグラフィや超音波を用いた乳がん検診を受けることが勧められる。

男性も病的バリエーションを有する場合は、40 歳頃にマンモグラフィ検査を受けるとともに、前立腺がんマーカーの PSA 検査を受けることを勧める。

両側リスク低減乳房切除術(BRRM)については、生存率の改善傾向が明確に示されたわけではない。しかしながら、その傾向が示されていること、乳がん発症リスクの低減は明らかであること、乳がん発症の不安軽減の報告もみられることから、本人の意思に基づき、予防的手術を実施することは現時点では「弱く推奨」している。

しかし現時点では BRRM は保険適用となつて

おらず、全額自費である。しかも、手術を行う場合は各医療機関の倫理委員会で承認を受ける必要がある。

卵巣がんについては検診を行うことの有用性は証明されていない。だが、卵巣がん・卵管がんは進行した状態で発見されるのが現状である。そこで、35 歳以上で、妊娠・出産の希望がなければ、リスク低減の卵巣と卵管の切除術を行うことは強く勧められている。この切除術も保険適用となつておらず全額自費で行うこととなる。

リスク低減の卵巣卵管切除術を行わない場合は、6 カ月に 1 回の経膈超音波検査と血液検査で腫瘍マーカーの CA125 を測定する卵巣がん検診もひとつの選択肢となるが、有用性は定かでないので、担当医や婦人科医と相談する必要がある。

上記の推奨される対応策のうち、検査はサーベイランス検査とよばれる。すでにかんを発症した人に対しては、2020 年 4 月に HBOC に対するサーベイランスが保険収載された。乳がんを発症し、「遺伝性乳がん卵巣がん」と診断された人は、卵巣および反対側の乳房のサーベイランス検査、卵巣がんを発症した人は乳房サーベイランス検査が保険診療として実施可能である。

だが、まだ乳がんや卵巣がんを発症していない人のサーベイランス検査は、健康保険の適応にはなっていない。

### 血縁の人に病的バリエーション検査を勧めるべきか？

これまで、血縁者が病的バリエーションと診断された場合に検査を受けるメリットを解説してきた。だが、前提として知っておくべきことは、「遺伝子検査を受けるのは、遺伝カウンセリングの結果をきちんと活用できる相談相手を見つけてからにしたほうがいい」ということである。

がんを発症、もしくはがんで亡くなった方の血縁者が遺伝学的検査の結果、病的バリエーションが同定された場合について考えてみよう。そもそもその血縁者が、病的バリエーションを持つことを家族にも伝えたいと希望しないかぎり誰にも知られることはない。

がんゲノム医療について相談できる医療機関、相談・支援センターへのアクセスは、国立がん研究センターのウェブサイト「がん情報サービス」にて紹介されている<sup>10)</sup>。一方、乳がん、卵巣がんだけでなく、Lynch 症候群や家族性大腸腺腫症などの遺伝性大腸がんもここで相談できる。

また、特に遺伝性の乳がん・卵巣がんにかかわる遺伝カウンセリングを行い、BRCA1/2 遺伝子検査を提供できる医療機関のリストは「遺伝性乳がん・卵巣がん症候群(HBOC)の情報サイト」で確認できる<sup>11)</sup>。

### おわりに

近年は遺伝子パネル検査によって複数の遺伝子の解析を一度に行うことが可能になっている。特定の遺伝子あるいは遺伝子変異に対する分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬が開発され、日常診療においても遺伝子検査の重要性が増している。

10年前、アンジェリーナ・ジョリー氏は予防的切除を選択したが、現在は予防的切除のほかにも、PARP 阻害薬のような治療も選択肢として考えられるようになった。

ただ先進医療の対象者は、もう標準治療がない

患者に限られており、検査を受けるためには約50万円の自己負担が必要となる。医療経済の視点も踏まえて、患者の負担額についても今後議論されていく課題であろう。

今回は「低侵襲化するゲノム医療」と題して、負担の少ないがん療養の現況をまとめてみたい。

### 文献/URL

- 1) 児玉龍彦. よくわかるがんゲノム医療①:がん遺伝子パネル検査. 医学のあゆみ 2023; 284(4): 313-8.
- 2) 浅香正博. がん予防の教科書. 潮出版社; 2022.
- 3) Devita-VT et al. Cancer: Principles & Practice of Oncology, 3rd ed. Primer of the Molecular Biology of Cancer. Wolters Kluwer; 2021.
- 4) 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構. 遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC)診療ガイドライン 2021年版 第2版. 金原出版; 2021.
- 5) 大腸癌研究会. 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2020年版. 金原出版; 2020.
- 6) Kuchenbaecker KB et al. JAMA 2017; 317(23): 2402-16.
- 7) Farmer H et al. Nature 2005; 434: 917-21.
- 8) Paluch-Shimon S, Cardoso F. Nat Rev Clin Oncol 2021; 18: 69-70.
- 9) 日本乳癌学会. 患者さんのための乳がん診療ガイドライン 2019年版 第6版. 金原出版; 2019.
- 10) 国立がん研究センター がん情報サービス. がんゲノム医療 もっと詳しく. ([https://ganjoho.jp/public/dia\\_tre/treatment/genomic\\_medicine/genmed02.html](https://ganjoho.jp/public/dia_tre/treatment/genomic_medicine/genmed02.html))
- 11) 遺伝性乳がん・卵巣がん症候群(HBOC)の情報サイト. 相談できる病院はどこにある? (<https://www.hboc.info/where/>)

\* \* \*

